

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI  
(c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

014543685 \*\*Image available\*\*  
WPI Acc No: 2002-364388/200240  
XRAM Acc No: C02-103215

**Producing probe supports for use in base sequence analysis of gene deoxyribonucleic acid, involves providing liquid discharging device for two-dimensionally arranging and fixing probe arrays on solid-phase substrates**

Patent Assignee: CANON KK (CANO ); OKAMOTO T (OKAM-I); SUZUKI T (SUZU-I); WATANABE H (WATA-I); YAMAMOTO N (YAMA-I)

Inventor: OKAMOTO T; SUZUKI T; WATANABE H; YAMAMOTO N

Number of Countries: 028 Number of Patents: 003

Patent Family:

| Patent No             | Kind | Date     | Applicat No   | Kind | Date     | Week     |
|-----------------------|------|----------|---------------|------|----------|----------|
| EP 1188475            | A2   | 20020320 | EP 2001307932 | A    | 20010918 | 200240 B |
| <u>US 20020182610</u> | A1   | 20021205 | US 2001953253 | A    | 20010917 | 200301   |
| JP 2002318232         | A    | 20021031 | JP 2001283190 | A    | 20010918 | 200304   |

Priority Applications (No Type Date): JP 200142344 A 20010219; JP 2000284046 A 20000919

Patent Details:

| Patent No   | Kind | Lan            | Pg | Main IPC    | Filing Notes |
|---|------|----------------|----|-------------|--------------|
| EP 1188475  | A2   | E              | 53 | B01J-019/00 |              |
| Designated States (Regional): AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI TR |      |                |    |             |              |
| US 20020182610  | A1   | C12Q-001/68    |    |             |              |
| JP 2002318232   | A    | 36 G01N-033/53 |    |             |              |

Abstract (Basic): EP 1188475 A2

NOVELTY - Producing a probe support, comprising providing a liquid discharging device for two-dimensionally arranging and fixing a probe array on a solid-phase substrate, is new.

DETAILED DESCRIPTION - Producing a probe support, comprising:

(a) providing a liquid discharging device including reservoirs for containing liquids containing the probes and discharge nozzles connecting with the corresponding reservoirs;

(b) aligning the discharge nozzles and the support relatively; and  
(c) discharging the liquids containing the probes from the discharge nozzles to different positions on the support.

The number of reservoirs and discharge nozzles are the number of probes.

INDEPENDENT CLAIMS are also included for the following:

(1) a liquid discharging device for making a probe support having probes of different types and positions, comprising:

(a) reservoirs for containing liquid containing the probes; and  
(b) discharge nozzles connecting with the corresponding reservoirs; and

(2) an apparatus for making a probe support comprising:

(a) the liquid discharging device; and  
(b) aligning device for aligning the discharge nozzles and the support relatively.

USE - For producing probe supports useful in base sequence analysis of gene deoxyribonucleic acids (DNAs) and gene examination.

ADVANTAGE - By using the liquid discharging device, probe liquids are discharged from the corresponding reservoirs onto a solid-phase substrate to form a predetermined two-dimensional probe array of high-purity probes on the substrate. This process exhibits high

reproducibility and processability, and the resulting probe array has high array density.

DESCRIPTION OF DRAWING(S) - The drawing shows an outline view of a liquid discharging device having a nozzle arrangement in a two-dimensional array.

pp; 53 DwgNo 30/44

Technology Focus:

TECHNOLOGY FOCUS - PHARMACEUTICALS - Preferred Materials. The probes are parts of nucleic acids.

MECHANICAL ENGINEERING - Preferred Components: The discharge nozzles have opening arranged in a line or in lines and rows. The reservoirs are arranged in a position opposite to the liquid-discharging direction of the discharge nozzles. Each of the reservoirs communicates with another solution container. The liquid discharging device further comprises a thermal energy generator unit for discharging the liquids from the discharge nozzles by thermal energy. The reservoirs communicate with another solution container. The liquid discharging device further includes a thermal energy generator unit for discharging the liquids from the discharge nozzles by thermal energy.

CHEMICAL ENGINEERING - Preferred Method: Bubbles formed by thermal energy imparted to the liquids communicate with the environmental atmosphere of the outside of the nozzles to discharge the liquids. The liquids are discharged onto the support at the same density as the density of the discharge nozzles of the liquid discharging device. The relative movement between the liquid discharging device and the support is repeated several times to discharge the liquids containing the probes so that the density of the discharged liquids is higher than the density of the discharge nozzles of the liquid discharging device.

Title Terms: PRODUCE; PROBE; SUPPORT; BASE; SEQUENCE; ANALYSE; GENE; DEOXYRIBONUCLEIC; ACID; LIQUID; DISCHARGE; DEVICE; TWO; DIMENSION; ARRANGE; FIX; PROBE; ARRAY; SOLID; PHASE; SUBSTRATE

Derwent Class: B04; D16; P34; P42

International Patent Class (Main): B01J-019/00; C12Q-001/68; G01N-033/53

International Patent Class (Additional): A61L-002/00; B05D-003/00; C12M-001/00; C12M-001/34; C12N-015/09; G01N-037/00

File Segment: CPI; EngPI

Manual Codes (CPI/A-N): B04-E01; B04-E05; B11-C08E4; B12-K04F; D05-H09; D05-H10; D05-H12D1; D05-H18A

Chemical Fragment Codes (M1):

\*01\* M423 M424 M740 M750 M781 M905 N102 P831 Q233 Q505 RA00NS-K RA00NS-A  
RA00NS-D

Chemical Fragment Codes (M6):

\*02\* M905 P831 Q233 Q505 R150 R170 R501 R515 R521 R522 R530 R614 R627  
R639

Specific Compound Numbers: RA00NS-K; RA00NS-A; RA00NS-D

Key Word Indexing Terms:

\*01\* 93605-0-0-0-CL, DET

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2002-318232

(P2002-318232A)

(43)公開日 平成14年10月31日(2002.10.31)

(51)Int.Cl.  
G 0 1 N 33/53  
37/00  
// C 1 2 M 1/00  
C 1 2 N 15/09

識別記号  
1 0 2  
Z N A

F I  
G 0 1 N 33/53  
37/00  
C 1 2 M 1/00  
C 1 2 N 15/00

M 4 B 0 2 4  
1 0 2 4 B 0 2 9  
A  
Z N A F

テ-マコ-ト(参考)

審査請求 有 請求項の数20 O L (全 36 頁)

(21)出願番号 特願2001-283190(P2001-283190)  
(22)出願日 平成13年9月18日(2001.9.18)  
(31)優先権主張番号 特願2000-284046(P2000-284046)  
(32)優先日 平成12年9月19日(2000.9.19)  
(33)優先権主張国 日本(J P)  
(31)優先権主張番号 特願2001-42344(P2001-42344)  
(32)優先日 平成13年2月19日(2001.2.19)  
(33)優先権主張国 日本(J P)

(71)出願人 000001007  
キヤノン株式会社  
東京都大田区下丸子3丁目30番2号  
(72)発明者 渡辺 秀則  
東京都大田区下丸子3丁目30番2号キヤノン株式会社内  
(72)発明者 岡本 尚志  
東京都大田区下丸子3丁目30番2号キヤノン株式会社内  
(74)代理人 100090538  
弁理士 西山 恵三 (外1名)

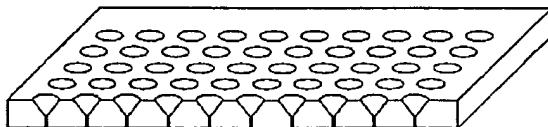
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 プローブ担体の製造方法及びそれに用いる装置

(57)【要約】

【課題】 所望のプローブ以外の不要成分を可能な限り排除した、高い純度のプローブ複数種を所定の配列順序に従って、高い密度で配置してなる二次元アレイ状のアレイに製造する際に、その再現性と作業性を高める。

【解決手段】 液体を収納する液体リザーバーと、液体を吐出するためのノズルと、液体リザーバーからノズルに供給された液体を該ノズルから液体として吐出させる吐出エネルギー発生手段とを有する液体吐出部を、複数種のプローブに対応する個数備え、ノズルの開口を二次元状に配列した液体吐出装置または液体吐出装置を用い、液体リザーバーのそれぞれに所定のプローブ溶液を充填し、これを固相基板の所定面に所望のプローブの二次元配列が得られるように吐出させて固定する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 担体上に複数種のプローブを異なる位置に有するプローブ担体の製造方法であって、前記プローブを含む液体を収納するための液体リザーバーとこれに連通する液体吐出用ノズルを少なくとも前記複数種のプローブに対応する個数備える液体吐出装置を準備する工程と、前記複数の液体吐出用ノズルと前記担体とを相対的に位置合せする工程と、前記液体吐出用ノズルから前記担体上の異なる位置に対し前記各プローブ溶液を吐出する工程と、を備えることを特徴とするプローブ担体の製造方法。

【請求項2】 前記プローブが、核酸の少なくとも一部である請求項1に記載のプローブ担体の製造方法。

【請求項3】 前記液体吐出装置において、前記複数個の液体吐出用ノズルが、直線状、もしくは、縦方向及び横方向にわたり開口されている請求項1または2に記載のプローブ担体の製造方法。

【請求項4】 前記液体吐出用ノズルの液体吐出方向と反対側に、前記液体リザーバーが位置している請求項1乃至3の何れかに記載のプローブ担体の製造方法。

【請求項5】 前記液体リザーバーに、さらに別体の液体収納部が連通して接続されている請求項1乃至4の何れかに記載のプローブ担体の製造方法。

【請求項6】 前記液体吐出装置は、前記ノズル内の液体に、熱エネルギーを付与して前記液体を吐出させるための熱エネルギー発生体を備える請求項1乃至5の何れかに記載のプローブ担体の製造方法。

【請求項7】 前記液体に熱エネルギーを付与することで生じた気泡が外気と連通することで、前記液体が吐出される請求項6に記載の液体吐出装置。

【請求項8】 前記液体吐出装置を用いて担体上に前記液体を、該液体吐出装置のノズル密度と同じ密度で付与する請求項1乃至7の何れかに記載のプローブ担体の製造方法。

【請求項9】 前記液体吐出装置と前記担体の相対的な移動を一つの前記担体に対し複数回行うことにより、前記プローブを含む液体を、前記液体吐出装置のノズル密度より高い密度となるように前記担体上に付与する請求項1乃至7の何れかに記載のプローブ担体の製造方法。

【請求項10】 担体上に複数種のプローブを異なる位置に有するプローブ担体を製造するための液体吐出装置であって、前記プローブを含む液体を収納するための液体リザーバーとこれに連通する液体吐出用ノズルを少なくとも前記複数種のプローブに対応する個数備えることを特徴とする液体吐出装置。

【請求項11】 前記プローブが、核酸の少なくとも一部である請求項10に記載の液体吐出装置。

【請求項12】 前記複数個の液体吐出用ノズルが、直線状、もしくは、縦方向及び横方向にわたり開口されている請求項10または11に記載の液体吐出装置。

【請求項13】 前記液体吐出用ノズルの液体吐出方向と反対側に、前記液体リザーバーが位置している請求項10乃至12の何れかに記載の液体吐出装置。

【請求項14】 前記液体リザーバーに、さらに別体の液体収納部が連通して接続されている請求項10乃至13の何れかに記載の液体吐出装置。

【請求項15】 前記ノズル内の液体に、熱エネルギーを付与して前記液体を吐出させるための熱エネルギー発生体を備える請求項10乃至14の何れかに記載の液体吐出装置。

【請求項16】 前記液体に熱エネルギーを付与することで生じた気泡が外気と連通することで、前記液体が吐出される請求項15に記載の液体吐出装置。

【請求項17】 前記液体吐出装置は、前記担体上に前記液体を、前記液体吐出装置のノズル密度と同じ密度で付与するための装置である請求項10乃至16の何れかに記載の液体吐出装置。

【請求項18】 前記液体吐出装置は、前記担体の相対的な移動を一つの前記担体に対し複数回行うことにより、前記プローブを含む液体を、前記液体吐出装置のノズル密度より高い密度となるように前記担体上に付与するための装置である請求項10乃至16の何れかに記載の液体吐出装置。

【請求項19】 請求項10乃至18の何れかに記載の液体吐出装置を備えるプローブ担体製造装置。

【請求項20】 担体上に複数種のプローブを異なる位置に有するプローブ担体の製造装置であって、前記プローブを含む液体を収納するための液体リザーバーとこれに連通する液体吐出用ノズルを少なくとも前記複数種のプローブに対応する個数備える液体吐出装置と、前記複数の液体吐出用ノズルと前記担体とを相対的に位置合せる位置あわせ手段を有するプローブ担体製造装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、固相基板上にプローブ・アレイを製造する方法及びこの方法に用いる装置に関する。この装置には、プローブを二次元アレイ状に固相基板上に固定したプローブ・アレイを製造するための構成を有する液体吐出装置及びこれを有するプローブ・アレイの製造装置が含まれる。

【0002】

【従来の技術】遺伝子DNAの塩基配列の解析、あるいは、同時に多項目に関して高信頼性のものに遺伝子診断などを行う際、目的とする塩基配列を有するDNAを複数種のプローブを用いて選別することが必要となる。この選別作業に利用されるプローブ複数種を提供する手段として、DNAマイクロチップが注目を浴びている。また、薬剤等のハイスループット・スクリーニングやコンビナトリアル・ケミストリーにおいても、対象となるタンパク質や、薬物の溶液を多数（例えば、96種、38

4種、1536種など)を並べ、秩序立ったスクリーニングを行うことが必要となる。その目的で多数種の薬剤を配列するための手法、その状態での自動化されたスクリーニング技術、専用の装置、一連のスクリーニング操作を制御し、また結果を統計的に処理するためのソフトウェア等も開発されてきている。

【0003】これら並列的なスクリーニング作業は、基本的に、評価すべき物質に対して、選別する手段となる既知のプローブを多数並べてなる、いわゆるプローブ・アレイを利用することで、同じ条件の下、プローブに対する作用、反応などの有無を検出するものである。一般的に、どのようなプローブに対する作用、反応を利用するかは予め決定されており、従って、ひとつのプローブ・アレイに搭載されるプローブ種は、例えば、塩基配列の異なる一群のDNAプローブなど、大きく区分すると一種類の物質である。すなわち、一群のプローブに利用される物質は、例えば、DNA、タンパク質、合成された化学物質(薬剤)などである。多くの場合、一群をなすプローブ複数種からなるプローブ・アレイを用いることが多いが、スクリーニング作業性質によっては、プローブとして、同一の塩基配列を有するDNA、同一のアミノ酸配列を有するタンパク質、同一の化学物質を多数点並べ、アレイ状とした形態を利用することもあり得る。これらは主として薬剤スクリーニング等に用いられる。

【0004】一群をなすプローブ複数種からなるプローブ・アレイでは、具体的には、異なる塩基配列を有する一群のDNA、異なるアミノ酸配列を有する一群のタンパク質、あるいは異なる化学物質の一群について、その一群を構成する複数種を、所定の配列順序に従って、アレイ状に基板上などに配置する形態をとることが多い。なかでも、DNAプローブ・アレイは、遺伝子DNAの塩基配列の解析や、同時に、多項目について、信頼性の高い遺伝子診断を行う際などに用いられる。

【0005】この一群をなすプローブ複数種からなるプローブ・アレイにおける課題のひとつは、できるだけ多種類のプローブ、例えば、多種類の塩基配列を有するDNAプローブを一つの基板上に載せることである。換言するならば、如何に高密度にプローブをアレイ状に並べることができるかである。

【0006】基板上にアレイ状にプローブ複数種を固定する一つの方法として、米国特許(U.S.P.)5,424,186号公報に記載される、光分解性の保護基とフォトリソグラフィーを用いた固相基板上でのDNAの逐次伸長反応により、互いに異なる塩基配列を有するDNAプローブをアレイ状に作製する手法を挙げることができる。この手法を利用すると、例えば、1cm<sup>2</sup>当たり10000種類以上の配列が異なるDNAを搭載したDNAプローブ・アレイの製造も可能となる。なお、この手法では、逐次伸長反応によりDNAを合成する際、4種の塩基

(A、T、C、G)毎に、それぞれ専用のフォトマスクを用いてフォトリソグラフィー工程をおこない、アレイの所定箇所に何れかの塩基を選択的に伸長させることで、所望の塩基配列を有する複数種のDNAを所定の配列で基板上に合成する。従って、DNAの鎖長が長くなると、製造に要するコストは高くなり、また、長時間を要する。加えて、各伸長段階における、スクレオチド合成の効率は100%ではないため、設計した塩基配列に欠損を生じたDNAの比率も小さくない。さらに、合成の際、光分解性の保護基を用いる場合、通常の酸分解性の保護基を用いる場合と比べて合成效率が落ちるため、最終的に得られるアレイにおいて、設計した塩基配列通りのDNAの占める割合が小さくなるという問題もある。

【0007】また、固相基板上で直接合成した生成物をそのまま使用するものであるため、設計した塩基配列通りのDNAから欠損のある塩基配列を有するDNAを精製分別により取り除くことは勿論不可能である。その他に、最終的に得られるアレイにおいて、基板上に合成されているDNAの塩基配列を確認することができないという問題を秘めている。これは仮に、工程上のミスなどにより、ある伸長段階で所定の塩基の伸長がほとんどなされてなく、全くの不良品であった場合、この不良品プローブ・アレイを用いたスクリーニングは、誤った結果を与えるが、それを未然に防止する術が全くないことを意味している。この塩基配列を確認することができないということが、この手法における最大かつ本質的な問題である。

【0008】前記の手法とは別な方法として、プローブ用のDNAを予め合成、精製し、場合によってはその塩基長を確認した上で、各DNAをマイクロディスペンサーのようなデバイスにより基板上に供給し、プローブ・アレイを製造する手法も提案されている。PCT公開公報WO95/35505号には、キャビラリーを用いて、DNAをメンプラン上へ供給する手法が記載されている。この手法を適用すると、原理的には、1cm<sup>2</sup>当たり1000個程度のDNAアレイの製造が可能である。基本的には、各プローブ毎に一本のキャビラリー状ディスペンス・デバイスでプローブ溶液を基板上の所定位置へ供給し、その作業を繰り返すことで、プローブ・アレイを製造する手法である。各プローブ毎に専用のキャビラリーを用意すれば、問題はないが、仮に、少數のキャビラリーを用いて、同じ作業を行おうとすれば、相互汚染を防止するため、プローブ種を入れ替える際、キャビラリーを十分に洗浄する必要がある。また、供給する位置もその度毎に制御する必要がある。従って、多種類のプローブを高密度に配列するアレイの製造に適している手法とはいえない。加えて、プローブ溶液の基板への供給は、キャビラリー先端を基板にタッピングして行うため、再現性・信頼性も完全とはいえない。

【0009】また、特に薬剤のハイスループット・スクリーニングに利用される96ウェル、あるいは、384ウェルのマイクロプレートに対して、個々のウェル毎に、異なる薬剤溶液を供給するためマイクロ・ディスペンサー・デバイスも、例えば、Robbins Scientific社からHYDRA<sup>TM</sup>の商品名で市販されている。これは、基本的には、マイクロシリンジを2次元状に配列したものであり、最少吐出量は100nLである。仮に、これをアレイ形成に適用すると、この最少吐出量によりその密度は制限され、高密度化には限界がある。

【0010】その他の手法として、基板上においてDNAの固相合成を行う際、各伸長段階毎に、インクジェット法により合成に必要な物質の溶液を基板上に供給する手法も提案されている。例えば、欧洲特許公告公報EP 0703 825B1号には、DNAの固相合成において利用される、ヌクレオチドモノマー、ならびに、アクティベーターをそれぞれ別のピエゾ・ジェット・ノズルより供給することにより、それぞれ所定の塩基配列を有するDNA複数種を固相合成する方法が記載されている。このインクジェット法による供給（塗布）は、上記キャビラリーを用いた溶液の供給（塗布）に比べ、供給量の再現性など信頼性も高く、また、ノズルの構造も微細化が可能なものであり、プローブ・アレイの高密度化には適した特徴を有している。しかしながら、この手法も、基本的には、基板上のDNAの逐次伸長反応を応用するものなので、先に述べた米国特許（U.S.P.）5,424,186号公報に記載される手法における最大の課題である、基板上に合成されているDNAの塩基配列を確認することができないなどの問題点は依然として残っている。各伸長段階毎に、専用のマスクを用いるフォトリソグラフィーの工程を行うという煩雑さは解消されるものの、プローブ・アレイに不可欠な要素である、各ポイントに所定のプローブが固定されているという点に、若干の問題を含むものである。なお、前記EP 0,703,825B1号公報には、単独に形成されたピエゾ・ジェット・ノズルを複数個使用する方法しか記載されておらず、この少数のノズルを用いる際には、前述のキャビラリーを用いる手法と同様に、高密度のプローブ・アレイ製造には必ずしも適しているとはいえない。

【0011】また、特開平11-187900号公報には、プローブを含む液体をサーマルインクジェットヘッドにより液体として固相に付着させて、プローブを含むスポットを固相上に形成する方法が開示されている。この方法では、液体吐出のための装置として一般的なプリンタ用のインクジェットヘッドが使用されているが、このプリンタ用のインクジェットヘッドの構造は、プローブ・アレイの製造に最適なものでない場合がある。

【0012】プリント用のインクジェットヘッドは、文字や画像の印刷のために開発されたものである。従って、使われる液体はモノクロ（一般的には黒）印刷の場

合には一色（黒）のインク、カラー印刷の場合には、一般的に、色の三原色、すなわち、イエロー（Y）、シアン（C）、マゼンタ（M）の3色のインクとなる。カラー印刷の場合には必要により、黒、または、Y、M、C、の濃淡インクを使用する場合があるが、多くても10種類以上のインクを使用することはない。

【0013】また、紙面への印刷には多量のインクを用いるため、従来のインクジェット・プリント用のヘッドには、プリント用として十分な容量を有するインクを充填するためのタンク（リザーバー）と、インクをノズルへ導く流路と、インクを吐出するためのノズルが具備されている。

【0014】これに対し、プローブ・アレイ製造時に液体を吐出させるために用いられる液体吐出装置は、これまで説明したように、出来るだけ多くの種類の液体を吐出させることが望まれる。複数のノズルを有する液体吐出装置があった場合、複数のノズルと同数のこれら複数のノズルと一対一に対応した液体のリザーバーを有する液体吐出装置が望ましい。

【0015】また、プローブ・アレイ製造用の液体吐出装置によるプローブ・アレイの製造では、従来の一般的なプリント用のインクジェットヘッドにより紙面上に印字する場合ほど液体を消費するわけではないので、液体吐出装置のリザーバーの容積も比較的小さなもので十分である。

【0016】さらに、一般的なプリント用のインクジェットヘッドでは、文字や画像の形成のために、紙面上の所望の位置に所望のインクを吐出する必要があり、そのため各ノズルを独立に任意のタイミングで選択出来るヘッド構成をとっている。その結果ヘッドは複雑な構成となっている。

【0017】これに対し、プローブ・アレイ製造時に液体を吐出させるために用いられる液体吐出装置では、各ノズルを独立に任意のタイミングで選択出来る構成が必ずしも必要なわけではない。

【0018】前記したように、従来の一般的なプリント用のインクジェットヘッドでは、各ノズルを独立に任意のタイミングで選択出来るヘッド構成を探っているが、この時、所望のノズルからインクを吐出させるために必要なパワートランジスタや、論理回路は、ヘッドの外部に設けても、ヘッドの内部に設けても良い。

【0019】ところで、液体を吐出させる方式としては、ヒータから発生する熱エネルギーにより液体の吐出を行うサーマルジェット方式と、ピエゾ素子に電圧を印加して生じる素子の変形により液体の吐出を行うピエゾジェット方式がある。これらのうち、サーマルジェット方式はピエゾジェット方式と比較して構造が簡単であり、ヘッドの小型化や多ノズル化に向いている。この点からは、プローブ・アレイ製造用の液体吐出装置により多くのノズル数が望まれる場合は、サーマルジェット方

式が適していると考えられる。

【0020】現在のサーマルジェット方式によるプリントイング用のヘッドでは、印刷速度向上のため1色あたり例えば、128個、256個、という多くのノズルを備えたものがある。ノズル数が増加すると、各ノズルでの吐出を行うか否かを決定するための信号数が増加するため、ヘッドと外部との接点数は増加する。この問題を解決するため、ヒータを駆動するためのパワートランジスタや、印字する文字や画像のデータを転送するシフトレジスタ、さらにデコーダ、アンド、 NAND 等の回路をヘッド内に搭載し、ヘッドと外部との接点数を減少させている。

【0021】また、パワートランジスタや論理回路をヘッドに搭載するため、ヘッドを構成する材料としては一般的にシリコンが用いられ、その中にMOSトランジスタや、バイポーラトランジスタ等の素子が形成されている。

【0022】このように、従来のプリントイング用のヘッドに於いては、半導体素子をヘッド中に作り込む場合が一般的であるが、このような場合、ヘッド作製のプロセスが複雑になり、また複雑なプロセスゆえに、ヘッドのコストアップや、歩留まり低下などの問題が生じる場合があった。特に、歩留まり低下に関してはノズル数が多く、すなわちヘッド内に作り込む回路の数が多いほど問題となる場合が多い。

【0023】プローブ・アレイ製造用液体吐出装置は前記したように、第1にノズル数が多い事、例えば、100個以上のノズルを持つ構造が望まれるため、従来のインクジェットヘッドの構造をそのまま適用するだけではコストアップや歩留まり低下の問題は避けられないものであった。

【0024】また、各ノズルから異なった液体を吐出することにより、異なった液体が配置されているプローブ・アレイを製造する場合、1枚のプローブ・アレイを製造するにあたって、各ノズルからの吐出は1回で十分な場合が多く、また液体が配置される位置も予め決まっている。つまり、該方法によるプローブ・アレイ製造に於いては、紙面への印刷の場合と異なり、前記したように必ずしも複雑な吐出の制御を必要とせず、したがってより構造の簡便な低成本で歩留まりの高い液体吐出装置が望まれる。

【0025】

【発明が解決しようとする課題】以上に記載したように、従来のプローブ・アレイを製造する方法は、基板上に多種類のプローブを高い密度で載せるアレイを、再現性よく、また、簡便に製造するという点においては幾つかの課題を残している場合が多い。そこで、例えば、多種類のDNAプローブについて、予めその塩基配列を確認した上で、所定の配列順序に従って、高い密度で配置してなる二次元アレイ状のアレイに製造する際、有用な

新たな手法の提案が望まれている。

【0026】本発明はこのような課題を解決するもので、本発明の目的は、所望のプローブ以外の不要成分を可能な限り排除した、高い純度のプローブ複数種を所定の配列順序に従って、高い密度で配置してなる二次元アレイ状のアレイに製造する際に、その再現性と作業性を高めることが可能なプローブ・アレイの製造方法を提供することにある。本発明の他の目的は、この製造方法を実施するのに極めて好適な構成を有する液体吐出装置及びそれを用いたプローブ・アレイの製造装置、ならびに液体吐出装置及びそれを用いたプローブ・アレイの製造装置を提供することにある。

【0027】より具体的には、それぞれ異なっている多種・高密度のプローブ・アレイの製造を、より高い再現性で、また、多数枚数の基板に対しても簡便に行うこと可能とするプローブ・アレイの製造方法及びそれに用いる各種装置を提供することにある。

【0028】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記課題の解決を図るべく鋭意研究を進めた結果、以下のような知見を得た。

【0029】(1) 用いる複数種のプローブ自体は別途に製造、精製などを施し、ならびに必要に応じて、目的のプローブであることを同定、確認などを行い、この高い純度のプローブを含むプローブ溶液を所定の液量を有する微少な液体として、基板上に塗布して、アレイ状に配置することにより、高い密度の二次元プローブ・アレイとすることができる。

【0030】(2) 上記(1)における操作の際に用いるプローブ溶液を所定の液量を有する微少な液体として基板上に塗布する手段として、各プローブ溶液を収納する溶液リザーバーとそれに接続される溶液吐出用ノズルを、塗布する複数種のプローブに対応する個数備えてなる液体吐出装置を採用することにより、各ノズルから吐出して、基板上に塗布するプローブ溶液の液体液量は、それぞれのノズルにおいて高い再現性が得られ、また、ノズル間での均一性も高くできる。また、この構成は、従来の多種類のプローブ溶液を吐出装置を用いて担体上に塗布する場合において存在していた、吐出装置内のプローブ溶液の入れ替えをするという工程を省略することが可能となる。これに伴い、プローブ溶液を入れ替える際に吐出装置を洗浄するという工程を省略でき、さらに入れ替え前のプローブ溶液とのコンタミネーションの心配もないため、製造工程の簡略化および得られるプローブ担体の信頼性の向上に貢献する。

【0031】(3) 用いる液体吐出装置自体には、十分に高い密度で複数のノズルをアレイ状に配置する形状とできるため、結果として、目的とする高い純度のプローブ複数種を、同一基板上に高い再現性で、また、煩雑な作業を伴わないで、所望の高い密度を有する二次元アレ

イ状に基板上に塗布することが可能となる。

【0032】(4) 前記の用途に適するノズル複数を同一の液体吐出装置内に集合する際、形成する二次元プローブ・アレイにおける配列順序に応じて、各プローブ溶液を収納する溶液リザーバーとそれに接続される溶液吐出用ノズルを所定の位置(順序)に設けることで、プローブの配列が同一な二次元プローブ・アレイ複数枚を、個々のノズルからの吐出位置の位置決め調整を行うことなく、液体吐出装置全体として僅かな位置決め調整を行うのみで、反復して製造することが可能となる。

【0033】(5) 上記(1)における操作におけるプローブ溶液を所定の液量を有する微少な液体として基板上に塗布する手段として、各プローブ溶液を収納する液体リザーバーとそれに接続される液体吐出用ノズルを、塗布する複数種のプローブに対応する個数備えてなり、好ましくは平板チップ状に形成した液体吐出装置を採用することにより、各ノズルから吐出して、基板上に塗布するプローブ溶液の液体液量は、それぞれのノズルにおいて高い再現性が得られ、また、ノズル間での均一性も高くなる。

【0034】(6) 上記液体吐出装置は、十分に高い密度で複数のノズルをアレイ状に配置する形状とできるため、結果として、目的とする高い純度のプローブ複数種を、同一基板上に高い再現性で、また、煩雑な作業を伴わないで、所望の高い密度を有する二次元アレイ状に基板上に塗布することが可能となる。

【0035】本発明者らは、主に以上の知見に基づいて本発明を完成するに至った。

【0036】すなわち、上記の目的を達成することのできる、本発明の一態様にかかる液体吐出装置は、担体上に複数種のプローブを異なる位置に有するプローブ担体を製造するための液体吐出装置であって、前記プローブを含む液体(プローブ溶液)を収納するための液体リザーバー(溶液リザーバー)とこれに連通する液体吐出用ノズル(溶液吐出用ノズル)を少なくとも前記複数種のプローブに対応する個数備えることを特徴とする液体吐出装置である。

【0037】前記プローブが、核酸の少なくとも一部であるのが好ましい。

【0038】前記複数個の液体吐出用ノズルが、直線状、もしくは、縦方向及び横方向にわたり開口されているとよい。前記液体吐出用ノズルの液体吐出方向と反対側に、前記液体リザーバーが位置しているとよい。前記液体リザーバーに、さらに別体の液体収納部が連通して接続されているとより好ましい。前記ノズル内の液体に、熱エネルギーを付与して前記液体を吐出させるための熱エネルギー発生体を備えるのが好ましく、前記液体に熱エネルギーを付与することで生じた気泡が外気と連通することで、前記液体が吐出される液体吐出装置であるのがより好ましい。前記液体吐出装置を用いて担体上に前記液体を、該液体吐出装置のノズル密度と同じ密度で付与するか、前記液体吐出装置と前記担体の相対的な移動を一つの前記担体に対し複数回行うことにより、プローブを含む液体を、前記液体吐出装置のノズル密度より高い密度となるように前記担体上に付与するとよい。

に前記液体を、前記液体吐出装置のノズル密度と同じ密度で付与するための装置であるか、前記液体吐出装置は、前記担体の相対的な移動を一つの前記担体に対し複数回行うことにより、前記プローブを含む液体を、前記液体吐出装置のノズル密度より高い密度となるように前記担体上に付与するための装置であるとより好ましい。

【0039】また、上記の液体吐出装置を備えるプローブ担体製造装置も本願発明に含まれる。

【0040】本発明の一態様にかかるプローブ担体の製造装置は、担体上に複数種のプローブを異なる位置に有するプローブ担体の製造装置であって、前記プローブを含む液体(プローブ溶液)を収納するための液体リザーバー(溶液リザーバー)とこれに連通する液体吐出用ノズル(溶液吐出用ノズル)を少なくとも前記複数種のプローブに対応する個数備える液体吐出装置と、前記複数の液体吐出用ノズルと前記担体とを相対的に位置合せさせる位置合せ手段とを備えることを特徴とするプローブ担体の製造装置である。

【0041】本発明の一態様にかかるプローブ担体の製造方法は、担体上に複数種のプローブを異なる位置に有するプローブ担体の製造方法であって、前記プローブを含む液体を収納するための液体リザーバーとこれに連通する液体吐出用ノズルを少なくとも前記複数種のプローブに対応する個数備える液体吐出装置を準備する工程と、前記複数の液体吐出用ノズルと前記担体とを相対的に位置合せする工程と、前記液体吐出用ノズルから前記担体上の異なる位置に対し前記各プローブ溶液を吐出する工程と、を備えることを特徴とするプローブ担体の製造方法である。

【0042】前記プローブが、核酸の少なくとも一部であるのが好ましい。前記液体吐出装置において、前記複数個の液体吐出用ノズルが、直線状、もしくは、縦方向及び横方向にわたり開口されているとよい。前記液体吐出用ノズルの液体吐出方向と反対側に、前記液体リザーバーが位置しているとよい。前記液体リザーバーに、さらに別体の液体収納部が連通して接続されているのが好ましい。前記液体吐出装置は、前記ノズル内の液体に、熱エネルギーを付与して前記液体を吐出させるための熱エネルギー発生体を備えるとよく、前記液体に熱エネルギーを付与することで生じた気泡が外気と連通することで、前記液体が吐出される液体吐出装置であるのがより好ましい。前記液体吐出装置を用いて担体上に前記液体を、該液体吐出装置のノズル密度と同じ密度で付与するか、前記液体吐出装置と前記担体の相対的な移動を一つの前記担体に対し複数回行うことにより、プローブを含む液体を、前記液体吐出装置のノズル密度より高い密度となるように前記担体上に付与するとよい。

【0043】なお、プローブ担体のうち、アレー状にプローブが配置されているものを本明細書では特にプローブ・アレイという。

【0044】本発明の一態様にかかるプローブ・アレイの製造方法は、固相基板上に複数種のプローブの各々が、二次元アレイ状に固定されているプローブ・アレイの製造方法であって、前記固相基板上に配置される複数種のプローブの固定は、それぞれのプローブを含むプローブ溶液を用いて、各プローブ溶液を収納する溶液リザーバーとそれに接続される溶液吐出用ノズルを、前記複数種のプローブに対応する個数備えてなる液体吐出装置を用いて、前記溶液リザーバーに収納するプローブ溶液を溶液吐出用ノズルから、所定液量の液体として、固相基板上に吐出して、二次元アレイ状に塗布する工程と、二次元アレイ状に塗布された複数種のプローブ溶液に含まれる各プローブを固相基板上に固定する工程とを含むことを特徴とする。この方法において、液体吐出装置を構成する前記複数個のノズルが、一次元アレイ状、もしくは、二次元アレイ状に配置されている液体吐出装置を用いることが望ましい。加えて、一次元アレイ状、もしくは、二次元アレイ状に配置されている前記複数個のノズルが、一次元アレイ状、もしくは、二次元アレイ状に一体型に形成されている液体吐出装置を用いることがより好ましい。

【0045】また、その時、アレイ状に一体型に形成されている前記ノズルの溶液吐出方向は、液体吐出装置のZ方向とされ、このノズルが形成されている側と反対の側に、前記ノズルに対応して設けられる溶液リザーバーが形成されている液体吐出装置を用いることができる。例えば、アレイ状に一体型に形成されている前記ノズルは、リソグラフィー用の基板の一方の面に一体型に形成され、それに対応する溶液リザーバーもリソグラフィー用の基板の他方の面に位置するように一体型に形成されている液体吐出装置を用いることができる。

【0046】加えて、必要に応じて、一体型に形成されている前記溶液リザーバーに接続して、さらに增量用の溶液収納部を具備している液体吐出装置を用いることも可能である。この態様においては、溶液リザーバーに接続される前記增量用の溶液収納部が、アレイ形状に一体型に形成され、一体型に形成されている前記ノズル・アレイ・ブロックに対応して、前記アレイ形状に一体型に形成されたアレイ状の前記增量用の溶液収納部が重ね合わせた構造に配置されている液体吐出装置を用いることが好ましい。

【0047】あるいは、本発明の方法では、一次元アレイ状の配置を有するノズル・アレイ・ブロック単位を複数組み合わせて、二次元アレイ状の配置を有するノズル・アレイ・ブロックを具備する液体吐出装置を用いることもできる。

【0048】一方、利用されるインクジェット・ヘッド自体に関しては、インクジェットがビエゾ素子で行われる方式の液体吐出装置を用いることができる。また、インクジェットがヒーター素子で行われる、いわゆるサー

マルジェット方式の液体吐出装置を用いることもできる。なお、より高密度のノズルを同一のインクジェット・ヘッドに形成させる場合には、現在のところサーマルジェット方式の方がより適している。

【0049】本発明の方法において、対象となるプローブ・アレイにおけるプローブ種類数として、一対をなす溶液リザーバーとノズルを、100組以上を備える液体吐出装置を用いることを要する態様で実施すると、本発明の効果がより明確となり望ましい。好ましくは、一対をなす溶液リザーバーとノズルを、1000組以上を備える液体吐出装置を用いる態様で実施する。より好ましくは、一対をなす溶液リザーバーとノズルを、10000組以上を備える液体吐出装置を用いる態様で実施する。更には、本発明の方法は、一対をなす溶液リザーバーとノズルを、100000組以上を備える液体吐出装置を用いる態様において実施することも可能である。

【0050】このような多数のノズルを具備したインクジェット・ヘッドを用いる場合、前述の吐出の位置決めを考慮して、ノズル自体の面積密度が所望のプローブアレイの密度と同等であることが望ましい。例えば、それぞれ、100個/cm<sup>2</sup>以上、1000個/cm<sup>2</sup>以上、10000個/cm<sup>2</sup>以上、100000個/cm<sup>2</sup>以上、1000000個/cm<sup>2</sup>以上の密度のノズルを有するインクジェット・ヘッドを用いれば、個々のノズルの吐出の位置決めをすることなく、プローブ溶液を該当する高い密度でアレイ状に吐出することが可能となる。ただし、これら高密度にノズルを設けるインクジェット・ヘッドにおいて、溶液リザーバーに加えて、溶液収納部を搭載するか否かは、必要とされるプローブ液量により選択される。さらには、インクジェット・ヘッドの構造、溶液リザーバーへのプローブ溶液の供給方法にもよる。

【0051】また、所望のプローブ・アレイの密度よりも低い密度でノズルを備えるインクジェット・ヘッドを用いても、所望の密度のプローブ・アレイを作製することが可能である。ただし、この場合には、吐出のタイミングとパターン等を所望のプローブ・アレイの密度、パターンに合わせて適宜調整することが必要となる。

【0052】また、上記の目的を達成することのできる、本発明の一実施態様にかかる液体吐出装置は、固相基板上に複数種のプローブを二次元アレイ状配置に固定してなるプローブ・アレイを製造するためにプローブ溶液を吐出する液体吐出装置であって、各プローブ溶液を収納する溶液リザーバーとそれに接続される溶液吐出用ノズルを、前記複数種のプローブに対応する個数備えてなることを特徴とする。

【0053】また、上記の目的を達成することのできる本発明の一実施態様にかかるプローブ・アレイの製造装置は、固相基板上に複数種のプローブの各々が二次元アレイ状に固定されているプローブ・アレイの製造装置であって、該複数種のプローブの各々を含有している複数

種のプローブ溶液の各々を、該固相基板上に二次元アレイ状に付与する手段として、各プローブ溶液を収納する溶液リザーバーとそれに接続される溶液吐出用ノズルを、前記複数種のプローブ溶液に対応する個数具備している液体吐出装置を備えていることを特徴とする。

【0054】なお、本発明の液体吐出装置、ならびにプローブ・アレイの製造装置は、そもそも、上述する本発明のプローブ・アレイの製造方法に従って、プローブ・アレイを製造する目的で専ら使用される液体吐出装置、ならびにプローブ・アレイの製造装置である。従って、上に述べたプローブ・アレイの製造方法における種々の態様に応じて、この液体吐出装置、ならびに製造装置も、対応した構成上の特徴の付加がなされた液体吐出装置、ならびに製造装置とすることが望ましい。

【0055】本発明の他の実施態様にかかるプローブ・アレイの製造方法は、固相基板上に複数種のプローブの各々が二次元アレイ状の配列で固定されているプローブ・アレイの製造方法であって、液体を収納する液体リザーバーと、液体を吐出するためのノズルと、該液体リザーバーからノズルに供給された液体を該ノズルから液体として吐出させる吐出エネルギー発生手段とを有する液体吐出部を、前記複数種のプローブに対応する個数備え、かつ該ノズルが二次元アレイ状に配列されている液体吐出装置を用い、各液体リザーバーに前記複数種のプローブ溶液をそれぞれ収納して対応するノズルに供給し、その状態で、前記固相上のプローブの二次元アレイ状の配列の形成に必要なノズルから液体として固相基板上に吐出して、二次元アレイ状に配列されたプローブ溶液の塗布領域を形成する工程と、各塗布領域を構成するプローブ溶液に含まれる各プローブを固相基板上に固定する工程とを含むことを特徴とするものである。

【0056】この方法において、液体吐出装置を構成する前記複数個のノズルが、二次元アレイ状に配置されている液体吐出装置を用いることが望ましい。

【0057】また、その時、前記ノズルの液体吐出方向は、液体吐出装置の二次元アレイ状に配置されているノズルがなす平面と垂直方向とされ、このノズルが形成されている側と反対の側に、前記ノズルに対応して設けられる液体リザーバーが形成されている液体吐出装置を用いることができる。

【0058】この態様においては、液体リザーバーに接続される增量用の液体リザーバーをアレイ状に一体型に成形したプレートとし、このプレートをノズルの二次元アレイ状の配列に対応して配置された液体リザーバーが設けられた液体吐出装置の基板の裏面に重ね合わせて、それぞれが対応する液体リザーバーと增量用リザーバーとを接続した液体吐出装置を用いることができる。

【0059】一方、利用される液体吐出装置自体に関しては、液体の吐出がヒータ素子で行われる、いわゆるサーマルジェット方式を用いることが好ましい。

【0060】また、該液体吐出装置に於いてヒータを駆動させるための構成は、ヒータ、ヒータに電圧を印加するためのアルミニウム等の配線、液体吐出装置と外部とを接続するパッドだけから構成される、簡便なものが好ましい。なお、上に述べた種々の態様に応じて、この製造装置も対応した構成上の特徴の付加がなされた装置とすることが望ましい。

【0061】本発明では、製造するプローブ・アレイにおける面密度を考慮して、塗布するプローブ溶液の量を適宜選択するものであるが、その際、所定液量の液体として、溶液吐出用ノズルから吐出される前記プローブ溶液の量を0.1ピコリットルから100ピコリットルの範囲に選択することができる。同じく、塗布するプローブ溶液の量に合わせて、その占める塗布面積を適宜選択するものであるが、その際、製造される前記二次元プローブ・アレイが、固相基板上に塗布されるプローブ溶液の占める面積が、0.01(例えば0.1μm×0.1μm)μm<sup>2</sup>～40000(例えば200μm×200μm)μm<sup>2</sup>に選択されている態様とができる。

【0062】なお、固相基板上に固定されたプローブは、特定のターゲット(標的)によって認識され得るものので、しばしばリガンドと呼ばれる表面固定分子である。更に、このプローブには、特定の標的によって認識され得るオリゴヌクレオチドやポリヌクレオチド、あるいはその他のポリマーなどが含まれる。文脈に依存して、用語「プローブ」は、個々のポリヌクレオチド分子などのプローブ機能を有する分子、および分散した位置に表面固定された同じ配列のポリヌクレオチドなどの同じプローブ機能を有する分子の集団の両方をいう。プローブおよび標的は、しばしば、文脈に依存して交換可能に使用され、プローブは、リガンド-抗リガンド対の一部として標的と結合し得るか、または結合するようになり得るものである。本発明におけるプローブ及び標的は、天然において見出されるような塩基、またはそのアナログを含み得る。

【0063】また、固相基板上に支持されるプローブの一例としては、標的核酸とハイブリダイゼーション可能な塩基配列よりなるオリゴヌクレオチドの一部に、リンカーを介して蛍光色素と、固相基板との結合物とを有するもので、固相基板との結合部において固相基板表面に連結された構造を有するもとを挙げることができる。なお、このようか構成の場合における蛍光色素と固相基板との結合部のオリゴヌクレオチドの分子内での位置は、所望とするハイブリダイゼーション反応を損なわない範囲内において特に限定されない。

【0064】本発明の方法が適用されるプローブ・アレイに採用されるプローブは、その使用目的に応じて、適宜選択されるものであるが、本発明の方法を好適に実施する上では、製造される前記二次元プローブ・アレイ

が、そのプローブはDNA、RNA、cDNA（コンプリメンタリーDNA）、PNA、オリゴヌクレオチド、ポリヌクレオチド、その他の核酸、オリゴペプチド、ポリペプチド、タンパク質、酵素、酵素に対する基質、抗体、抗体に対するエピトープ、抗原、ホルモン、ホルモンレセプター、リガンド、リガンドレセプター、オリゴ糖及びポリ糖のから選択される少なくとも1種であることが好ましい。

【0065】一方、本発明の方法により製造されるプローブ・アレイは、固相基板表面に結合可能な構造を有したプローブを含んでいることが好ましく、この固相基板上へのプローブの固定は、前記プローブを固相基板表面に結合させてなすことが望ましい。

【0066】その際、プローブが有する前記固相基板表面に結合可能な構造は、アミノ基、メルカブト基、カルボキシル基、水酸基、酸ハライド化物（ハロホルミル基；-COX）、ハライド化物（-X）、アジリジン、マレイミド基、スクシイミド、イソチオシアネット、スルフォニルクロリド（-SO<sub>2</sub>C1）、アルデヒド（ホルミル基；-CHO）、ヒドラジン及びヨウ化アセトアミドなどの有機官能基の少なくとも1種を導入する処理により形成されたものであることが好ましい。また、プローブ側の固相基板への結合に必要な構造に応じて、固相基板の表面に必要とされる処理を施してもよい。

【0067】

【発明の実施の形態】以下、本発明の各態様について具体例を挙げて説明する。

【0068】1) 液体吐出装置を用いた態様例  
本発明にかかるプローブアレイの製造方法の第1の実施形態は、二次元プローブ・アレイの製造に際し、予め別途に作製したプローブを溶液として、基板表面に所定の配列でアレイ状にノズルを配置した液体吐出装置を用いて、各プローブを所望の液量ずつ吐出、塗布することで、多種高密度化を達成するものである。

【0069】先ず、プローブ溶液の吐出、塗布する工程に用いるアレイ状に構成されるインクジェット・ヘッドについて説明する。

【0070】インクジェットによる溶液の吐出は、本来、インクジェット・プリンティング（印刷）のために開発された手法である。具体的には、使われる溶液はモノクロ（一般的には黒）印刷の場合には一色（黒）のインク、カラー印刷の場合には、一般的に、色の三原色、すなわち、イエロー（Y）、シアン（C）、マゼンタ（M）の3色のインクとなる。カラー印刷の場合には必要により、黒、または、Y、M、C、の濃淡インクを使用する場合があるが、多くても10種類以上のインクを使用することはない。

【0071】また、従来のインクジェット・プリンティング用のインクジェット・ヘッド・ブロックには、多量のインクを用いるため、十分な容量を有するインクを充

填するためのタンクと、インクをノズルへ導く流路と、インクを吐出するためのノズルが具備されているが、印刷の場合には、一度に広い領域にインクを供給することが多いにも係わらず、印刷の精細度を保つため、各インク・ドット径自体は小さくされているため、描画速度を所望の範囲に維持する目的で、各色に対応して複数個、例えば、64個、128個、256個のノズルを備える構成とされている。すなわち各色のインクはタンクから流路を経て複数個のノズルにより吐出される。

【0072】次に、インクジェット・ヘッドの構造を、インクジェット方式のひとつであるサーマルジェット法を例に採り、より詳しく説明する。なお、以下に説明するインクジェット・ヘッドの構造に関し、特開平06-04037号公報において、更に詳細な記載がなされ、それを参照することにより、かかる構造のインクジェット・ヘッドの作製、ならびに、それを作動するに要する制御用電気回路などを作製することができる。

【0073】図1および図2は、それぞれ、キヤノン社、ヒューレット・パッカード社により製作された、インクジェット法のひとつであるサーマルジェット、いわゆる、バブルジェット（BJ）方式による代表的なインクジェット・ヘッドの構造の一例を示す概略斜視図である。図1に示す構造のように、従来のBJヘッド1は、レーザエッチングされたキャップ3に当接するBJ半導体チップデバイス2によって形成されている。この構造では、キャップ3がインクの入り口4を介したヘッド1への内向き流動（図中、矢印で示す）のための、および、複数のノズル5を介してヘッド1からの外向きの噴出のための案内として働いている。

【0074】ノズル5はキャップ3に端部解放チャネルとして形成されている。BJチップ2の上には、ノズル数に応じて、一つ以上（例えば、64個）のヒーター素子（不図示）が配置されている。ヒーター素子にエネルギーが与えられると、対応するチャネル内に蒸発したインク溶媒の気泡が形成され、その気化に伴う体積増加に伴い、各ノズル5からインクが吐出される。

【0075】BJチップ2はまた、半導体ダイオードマトリクス（不図示）を有し、これはチャネルに隣接されたヒーター素子にエネルギーを供給するために働く。

【0076】次に、図2に示すように、ヒューレット・パッカード社のサーマルジェット・ヘッド10では、インクはキャップ12の側面に配置された入口13を介してキャップ12に入り、キャップ12は入口13に対し直行して配置されたノズル列14を備えている。インクはキャップ12の面を通してでる。各ノズル14の下には平板ヒーター15が配置されている。かくて、入口チャネル13からノズルへのインクの吐出を引き起こすことになる。

【0077】これら図1及び2に示す構造のインクジェット・ヘッドは、元来、インク種を高々10種程度しか

用いない場合に適合して設計されており、このような設計のインクジェット・ヘッドよりプローブ・アレイの溶液の吐出を考えた場合、少なくともプローブ種が100種以上必要とされるプローブ・アレイの製造にそのまま応用するには向きである。また、この種の構成をとるインクジェット・ヘッドを複数個使用し、個々のヘッドで、アレイの一部にプローブ溶液の塗布を行い、この作業を繰り返して、全体のアレイを完成する方法も考えられる。その際には、ヘッド交換の手間を生じたい、あるいは、各ヘッド毎に正確な位置合わせが必要になるなど作業上の煩雑さがなお残る。

【0078】また、前述のように、このような従来のインクジェット・プリンター・ヘッドは印刷のためのものであり、一種類のインクに対して、多数のノズルを有しているが、このような構造はプローブ・アレイの製造にとっては特に必要なものではない。逆に、プローブ・アレイの製造に必要なプローブ溶液種類に対応して、必要な数のノズルに応じてプローブ溶液タンクを構成しようとすると、従来のインクジェット・ヘッドの構成は、各色のインク毎に複数のノズルを設けるキャップ部分に、各色のインク毎に一つの大容量のタンクを配するため、両者を分離して形成し、インク流路で連結することでヘッドとする2部品構造のため、また、それに由来して図1、図2に示すように、インクの流入方向と、インクの吐出方向が直交している構成を採用するので、インク流路を必要な数だけ具備するのがきわめて困難である。すなわち、結果として、従来の多色プリンター用には適する2部品構造のインクジェット・ヘッドは、そのままでには、プローブ・アレイを製造するには大きな困難を伴うことになる。

【0079】特開平06-040037号公報には、上記二部品構造のインクジェット・ヘッドに代わる手段として、一体型のBJヘッドについて記載がある。ここに記載されるZBJヘッドは二部品を使用する従来の構造に代えて、ノズル部とインクを保持するリザーバー部を一体化する構成をとっているが、この構造は、その本来の使用目的にあう構造、すなわち、依然として一種のインク（すなわちプローブ溶液）に多ノズルを有するという構成に形成されている。本発明では、これら多色プリンター用のインクジェット・ヘッドと異なり、各プローブ溶液に対応して、溶液リザーバーとそのリザーバーに接続した個別のプローブ溶液吐出用ノズルを具備する液体吐出装置の構成を利用する。従って、各々のノズルから固相基板上に吐出するプローブ溶液は、それ程異なるプローブを含むので、二次元プローブ・アレイを簡便に製造する手段となる。

【0080】本発明において利用する一体型のBJヘッドは、各プローブ溶液に対応して、溶液リザーバーとそのリザーバーに接続した個別のプローブ溶液吐出用ノズルを具備する構成をとるが、この溶液リザーバーとそ

れのリザーバーに接続した個別のプローブ溶液吐出用ノズル部分自体の構造は、本質的に、公開特許公報平06-040037号に記載される一体型のBJヘッドの設計手法、作製工程に従って作製することができる。

【0081】なお、以下の記載において、「Z軸バブルジェット・チップ（ZBJチップ）」という用語は、XY平面上にありインクのチップに対する流入出がZ方向で行われるバブルジェットチップを記述するために用いられる。さらに、記載される液体吐出装置の構成、その動作に関して、その理解を助ける目的で、本発明における複数種のプローブ溶液への適用事例に代えて、水性の多色インクを用いた際の動作により、液体吐出装置の構成における特徴を説明する。

【0082】図3に、このZ軸配置のバブルジェット（以下、ZBJと略する）チップ40の概略形状が示す。このZBJチップ40はチップの平面（本図の下側の）に配列されたインク導入口と、その反対側のインク吐出口を備えた複数のノズルとから構成される。図1、図2に示すバブルジェット・チップは、2つの部分からなる構造をとるに対して、図3のZBJチップ40は単一のモノリシック集積で形成された構造を備えていることを特徴としている。このチップ40は半導体製造技術を用いて形成することができる。さらにまたインクは、インクがチップ40に供給されるのと同一方向にノズル41から吐出される。

【0083】図4を次に参照すると、静止の（すなわち移動しない）ZBJプリントヘッド50の一例の断面が示されており、このプリント・ヘッドは1600 dpi（ドット／インチ）または400画素／インチの画像密度で連続的な濃淡画像を全長でA4サイズで作成するようにならべてある。ヘッド50は4つのノズルアレイ、すなわち図において71、72、73および74の番号で示された4種のノズルアレイを有する1つのZBJチップ70を備えている。

【0084】このノズルアレイ71～74は画素当り4つのノズルを有するノズル路（パイア）77から形成され、全体でチップ70当り51,200個のノズルを与える。図4の拡大部分はシリコン基板76に形成された基本的なノズル断面を示し、そのシリコン基板76上に熱SiO<sub>2</sub>（二酸化シリコン）の層78が形成されている。ヒータ素子79はノズル77の周囲に設けられており、化学気相沈積法（CVD）によるガラスから成るオーバーコート層80でこの素子79を覆っている。ノズル77のそれぞれは特定の色インク用の共通インク供給チャネル75に連通している。ZBJチップ70はチャネル駆出部60上に配置できるようになっており、このチャネル駆出部はチップ70に連続的にインク流を供給するよう、共通インク供給路75と連通するインクチャネル61を有する。1つの膜（membrane）フィルタ54が駆出部60とチップ70の間に配設されて

いる。

【0085】2つの電源バスバー51および52がチップ70と電気的に接続されて設けられている。バスバー51および52はまたチップ70から熱を消散するためのヒートシンクとして作用する。

【0086】図5は、図4に示したと同様な構造の第2例のZBJヘッド20を示す。ヘッド200は、ノズルアレイ102、103、104および105を包含するZBJチップ100を有する。チップ100はインクチャネル101を有し、このインクチャネルはそれぞれチャネル駆出部210内のそれぞれの色のインク槽211、212、213および214と連通している。

【0087】チャネル駆出部210は、同一寸法のチップ100に対して、図4に示したものより高い容量を持つ他の形状を有するものである。また、電源バスバー201と202をチップ100に接続するタブ接続部203および204が図示されている。膜フィルタ205も前述と同様に設けられている。

【0088】A4サイズの頁を印刷可能にするためには、ヘッド200はほぼ長さ220mm、幅15mm、深さ9mmの大きさが必要とされる。基本的な配列構成としての前述のものを用いれば、多くの形態のZBJヘッドが可能である。チップ当りの実際の寸法およびノズルの個数は単にプリンタ適用時の要求性能によって決まる。

【0089】ZBJチップ100の物理的構造を次に詳述する。ZBJチップ100は、例えば、図5に図示したように、4つのノズルアレイ102～105を有し、これはそれぞれ4列のノズル路(パイア)110(図6(A)～(D))を具備する。ノズル路110はエッチング加工によりチップ100の基板130を貫通して形成される。基板130は通例約500μmの深さで、また要求された適用に従って、4mm幅で220mmの長さにすることができる。図6(A)～(D)は基板130を貫通するノズル路110のエッチングを示す。ZBJチップ100が3p1の液体を吐出することができるようになるためには、各ノズル110の直径はほぼ20μmを必要とする。可能な製造方法の1つにおいては、図5で示す範囲で、ヒータ120をつつみ込む上掛けガラス(SiO<sub>2</sub>)層142を有する500μmの深さの基板300で開始する4つの段階からなる工程が用いられる。まず最初に、図6(A)に示す工程では、ガラスオーバーコート層142を貫通して基板130内に少なくとも10μm入った、20μmの真すぐな壁で囲まれた丸穴のプラズマエッチングを行う。これによりノズル先端部111を形成する。

【0090】次の工程は、図6(B)に示すように、チップ100の裏側から大きなチャネル(ほぼ100μmの幅で300μmの深さ)のエッチングを行う。これによりノズル110へインク流を供給するノズルチャネル

114が形成される。次の工程では、図6(C)に示すように、図6(B)において形成されたチャネル114の底にノズルバレルパターンをプリントする。ノズルバレル113はほぼ40μmの深さであり、チップ100の前方の10μm以内でプラズマエッティングがなされている。等方性のプラズマエッティングは比較的に非選択性のものなので、この方法では、ヒータ120をエッティングが貫通して破損することなく、全容積をエッティングするのに用いることはできない。

【0091】この目的で、図6(D)に示すように、等方性エッティングがチップ100の前方から10μmの深さに、全露光されたシリコン上に用いられる。この工程の作用により、ノズル110が広げられてヒータ120を包含するSiO<sub>2</sub>層142の下側が削除(アンダカット)される。この工程でノズルキャビティ(空洞)112が形成される。この工程はまたプラズマエッティングでヒータ120を損傷する危険にさらすことなしにノズル先端111をバレル113に確実に連結させる。上記の寸法は単なる概算値であり、一般的な概念でのみ示されていることは当業者ならば正しく理解できよう。しかしながら、表面から裏面へのエッティングは10μmより良くアライメントがとられるべきであり、エッティング深さの制御もまた10μmより良くすべきである。このようにして、先端111、キャビティ112、バレル113およびチャネル114を含む完全なノズル路110が形成される。

【0092】ノズル先端111、熱作用室(thermal chamber)として作用するノズルキャビティ112、ノズルバレル113およびノズルチャネル114の構造は吐出のために基板100を通るインク流の通路を形造っていることが明白であろう。

【0093】例えば、キヤノン社で製造された従来の集積型パブルジェット・ヘッドはヒータ素子120としてホウ化ハフニウム(HfB<sub>2</sub>)を用いている。現在のキヤノンBJ10(型番号)プリンタは65p1の液体サイズを選択したヒータパラメータを有している。仮に、吐出する液量が3p1の液体サイズとする際には、実質的に小さいので、ヒータ構造の寸法の再設定を要する。高温に到達するのを確実となるようにするため、他方ヒータ抵抗を維持して全体の寸法を最小化するために、図7で示すような曲りくねった形状を用いることができる。さらにまた、図7に示すように、ヒータ120は主ヒータ121と冗長(redundant)ヒータ122の形態を取った2つの加熱素子から構成されており、ノズル先端111のまわりに、これを囲むように設けている。冗長ヒータ122はZBJチップ100の故障許容度を増すために設けられており、それにより製造工程での歩留りを増加させる。このヒータ120の形態は、2部分の構造のためにチャネル壁の1つのみに形成しているBJチップ上にヒータが存在する従来技術と対照的である。

【0094】図8は図6(A)から図7に示すノズル路110の破断面を示す。特にヒータ120とノズル先端111の相対寸法は評価できる。

【0095】図9は完成した1つのノズル熱作用室全体の図7のA-A'-B-B'ラインに沿った切断面を示す。下層130は全体的には厚さ約200μmのシリコンウエハである(このウエハは高温処理の後バックエッチングにより厚さ500μmのウエハから薄くしている)。下層130はインク通路および廃熱用熱伝導路を具備することに加え、また、ヒータ120に接続する駆動電子回路のための半導体基板としても動作する。

【0096】断熱層132はSiO<sub>2</sub>を熱的に成長させた0.5μm厚の層としている。層132はいくつかの機能を有し、この機能の中には上部のパッシベーション層144からヒータ120を絶縁すること、気泡の破裂力のヒータ120に対する機械的なクッションの役割を果たすこと、およびMOS駆動回路(後述する)の集積部分としても動作することを含んでいる。

【0097】ヒータ120からインク106への最良の熱伝達を行うために、信頼性を損うことなしに断熱層132はできるだけ、薄く製造するのが好ましい。断熱層132はCVD SiO<sub>2</sub>ではなく熱的に成長させたSiO<sub>2</sub>であるので、これにはピンホールはない。したがって、CVD SiO<sub>2</sub>を利用する従来のバブルジェットヘッドにおいて相当する層よりも断熱層132を薄くすることができる。

【0098】ヒータ120は0.05μm厚のホウ化ハフニウムもしくはその他IIIA族～VIA族の金属の硼化物の化合物の層である。これは電気駆動パレスを加熱パレスに変換するための高電気抵抗素子を提供する。HfB<sub>2</sub>の非常に高い溶融点(3100°C)は、実際のヒータ温度において実質的な余裕を持つことを意味する。ヒータ120に対する電気的な接続は0.5μm厚のアルミニウムから成るヒータ接続部123により行われる。これは、第1金属層(level)134の部分として形成される。第1金属層134は0.5μm厚のアルミニウム層である。第1金属層134はヒータ120に接続する接続部123と一緒に形成される。この層はヒータ120と駆動電子回路(後述)との間を接続し、同様にドライブ回路内をも接続する。本明細書において述べるカラーZBJヘッドに対しては、高濃度、高画質の線幅の相互連結が要求されるので、小さい領域の中に多数のノズルが存在するということに注目すべきである。このために、2μm程度のサイズの相互連結性が要求される。

【0099】中間断熱層136はほぼ1μm厚のCVD SiO<sub>2</sub>またはPECVD SiO<sub>2</sub>(PEはphoton enhanced)の層として設けられる。層136の厚さはZBJチップ100の動作のために重要である。なぜならば、この厚さがヒータ120と熱分路(heat shun

t)140との間の熱的なずれを与えるからであり、それにより熱の大半が下層130よりむしろインク106に確実に伝わるからである。中間断熱層136はまた、第1金属層136と第2金属層138との間の電気的な絶縁を行う。しかし、この役割において厚みには制限がない。

【0100】第2金属層138を設け、熱分路140と同様に電気的な接続を行うための第2層を形成する。上述の高速度ZBJヘッド(直線1mmにつき250ノズルを有する)の連結密度(interconnection density)は高いので、2μmの設計ルールを用いるとすれば2つの金属層(level)が要求される。他のヘッド設計では1つの金属層だけでもよい。1つの金属層を用いる場合は、熱分路140について他の構成が必要となる。なぜならば、この金属層は中間酸化物の面136の上部に形成されるからである。

【0101】熱分路140は約0.5μm厚のアルミニウムのディスクから形成される。この分路140は断熱層132および中間層136中のバイア410を通って下層130と熱的に接続されるが、電気的な目的については何等役割を果たさない。熱分路140の目的はヒータ120からの廃熱を、制御されたレートで下層130に結びつけることにある。非動作時のインク106の温度を低くしておいたためには、ヒータ駆動パレス間の期間に廃熱を実質的に移動させなければならない。

【0102】熱分路140は第2金属層138と同時に形成するようにされている。これは、熱分路140の厚さが第2金属層138の厚さに一致する場合に可能となる。必要とする厚さは、熱分路140とヒータ120との間の熱接続の性質により決定される。実際に接続される熱量は幾何学的に定められた特定ノズルについての正確なコンピュータモデルにより決定されることが一番良い。熱分路140のほかの目的は厚いCVDガラスのオーバーコート142が熱せられるのを防ぐことにある。これによりこの厚い層140を介してのCVDキャリアガスの拡散が遅くなり、また、それ故にヒータ120を破壊せしめる気泡の形成を遅らせる。

【0103】オーバーコート層142はCVDまたはPECVDガラスの厚い層であり、3つの機能を有する。第1には、インク吐出のためのノズルを提供すること、第2には蒸気泡の破裂ないしは潰れの衝撃に抵抗するための機械的な強度を提供すること、第3には外的環境に対する保護を提供することである。ZBJチップ110は動作すべきプリントイングプロセスのために大気にさらされなければならないので、その表面は、それ故に密封的にシールされた機器よりも保護のレベルを増大する必要がある。オーバーコート部材142の厚さは約4μmとすることができますが、この厚さは実質的には適当なノズル長さに対応してより厚くすることができる。

【0104】パッシベーション層144はタンタルまた

は他の材料の0.5 μm厚の層でできており、チップ100の全体構造に適合してこれを覆い、化学的および機械的な保護を行うものである。

【0105】最後に、図9におけるインク106はプリントイングメカニズムを構成する明白な機能を持つことに加えて、廃熱を移送する役割も果たす。3p1(ピコリットル)のインク液体は上昇した摂氏温度毎に概ね13nJの熱を除去する。

【0106】図10に他のヒータ構成を示す。ここで、ヒータ440は、メインヒータ441および冗長ヒータ443を有し、これらの各々は、インク滴446を吐出するノズル445を囲む環状となっている。ヒータ441および443は堆積させたHfB2から作られ、それぞれアルミニウム接続部442および443をオーバラップすることにより組合される。この形状を有するヒータ440は、下部に存在する熱作用キャビティ447を囲み、それ故に、環状のインクの気泡(図21(A)～(D), 図22(A)～(D)参照)を発生することができる。従ってこの気泡はインク液446の全周にわたってほぼ等しい圧力を発生する。メインヒータ441および冗長ヒータ443は形状および配設位置に関して等しく、従ってそれらは等しい滴吐出特性を有する。また、ヒータ441および443のノズル445に対する偏心は僅かであり、従ってメインヒータ441が損傷し、冗長ヒータ443が使用される場合でも液体の吐出角度は大きくは変わらない。

【0107】図9は、円筒形の穴および細い先端部を有し、下部側に熱作用室(thermal chamber)すなわち穴部を形成するノズルを示しているが、種々のノズル形状を用いることができる。そのいくつかを図11から図20までに示した。

【0108】図11において、ノズル先端部111を囲む熱作用室115は円筒状に構成され、その円筒の壁面にヒータ120を堆積させている。この配置には次のようにいくつかの不利な点がある。

(1) ヒータフィルムを円筒の壁面内に垂直に堆積しなければならない。また、このことは化学的な蒸着により行わなければならないが、ヒータ120を所望のサイズおよび形状に作製することは大変難しい。

(2) 損傷を許容するための冗長ヒータを形成することが困難である(後述)。

(3) 吐出すべきインク106および蒸気を先端部111から排出するためだけに、ヒータ120を円筒表面内部に埋設しなければならない。

(4) 高熱伝導性を有する結晶質SiO<sub>2</sub>の代りに用いたCVDSiO<sub>2</sub>によりインクをヒータ120から分離させる。

【0109】図12において、熱作用室115は円錐形として構成される。このことによりエッチングされるヒータ120の抵抗値を増大させることができる。この構

成は以下の困難がある。

(1) 円錐の角度が大きすぎる(円錐が平らな)場合、ノズル110内は毛細管現象によりインク106が満たされない。

(2) 円錐の角度が小さすぎる(円錐が尖っている)場合、熱作用室が円筒形であるときと同様、ヒータ120を作製することがさらに困難である。

(3) ノズルバブル(ノズル円筒)123は大変狭くなり、インクリフィル時間が増大する。

【0110】図13はほぼ半球形状を有する室を示す。そのほぼ半球状の室に面して円錐台形状の部分が設けられ、その部分にヒータ120が形成されている。

【0111】図14～図19は、それぞれ6つの好適なノズル構成を示す。これら構成によって、単一構造、1600dp1のドット分解能を可能とする3p1の小液体サイズ、フォールトトレランスのヒータ構造、および基板の表面のいずれかにおいて一定の間隔をおき、多色プリント装置に用いることのできるノズルが可能となる。

【0112】図14には、ほぼ半球状をなす熱作用室115が示される。この熱作用室115は、ノズルバブル113が反応性イオンエッチング(RIE)によって形成される前に、等方性プラズマエッチングによりシリコンの下側をくり抜くことによって形成される。この構成の特徴は、気泡116の生成が、インク滴108の吐出方向と反対の方向になされるという逆作用にある。熱分路140は、ノズル領域から基板130へ熱を導き、これにより、次のインク滴108の吐出に先だつ熱作用室115の十分な冷却に要する時間が短くなる。

【0113】この構成は、ヒータ120が平面構造であるという利点を有し、これにより、ヒータの形状およびサイズを正確に管理することが可能となる。また、ヒータ120とインク106との間の熱的結合は重要なものである。何故なら、ヒータ120は、CVDガラスよりも熱伝導性の高いSiO<sub>2</sub>層132によってインク106から隔てられているからである。また、この層は、CVDガラスによって同様の層を形成した場合に較べて、ピンホールが生じる傾向を増大させずにより薄く形成することができる。このノズル構成は、バブル113の熱作用室115に入り込んでゆく部分の傾斜およびバッショーション層144(図9参照)とインクとの接触角とに依存して、毛管作用によるインクの自動的な充填を可能とする。

【0114】本構成の種々の短所は、気泡の生成がインク吐出方向とは反対方向になされ、気泡生成の吐出に対する効率が減少するという上記逆作用に存在する。また、ノズル領域を形成するためにCVDガラスの厚い被覆層を必要とする。加えて、シリコン基板130のほぼ600μmにわたる長い経路を介して無駄な熱を放出しなければならない。このことは、ノズル密度および/ま

たは吐出周波数にある限界を与える。本構成の他の短所は、バレル113が熱作用室115に入り込む角度が細かく管理されない場合には、毛管作用によってノズル110にインク106を充填する際の潜在的困難性に関するものである。

【0115】図15は以下に示す配置構成を除いて、図14の構成と同様の構成を示す。すなわち、図15において、チップ100を通るインク106の流れの方向は、図14に示す構成と逆であって、気泡の生成がインク滴吐出方向と同一の方向においてなされる逆ノズル構成を与える。図15に示されるように、インク106は、開口484を通ってノズル通路に入り込み、バレル487とチャネル489との境界に位置するノズル先端486にメニスカス107が形成される。気泡116の生成作用によって、チャネル489を通ってインク滴108が紙220のような媒体上に向けて吐出される。

【0116】逆ノズル構成485は、1つの重要な点において前述の各構成とは異なっている。前述の構成（例えば図14に示されるもの）は、熱分路140を用いるものであり、この熱分路は、ヒータ120からの熱を基板130へ向ける。

【0117】しかしながら、図15の構成では、ヒータ120に近接してその下にインク106のインク貯留室が存在する。従って、この構成において熱拡散路（diff user）491は、ヒータ120から被覆層142を通してインク106のインク貯留室までの熱輸送の面積を増大させるのに用いられる。この構成において、熱伝導路は図14の場合よりかなり短くなるので、より大きな熱拡散が達成される。また、インク供給ポンプ（不図示）を用い熱交換器を通るインク106の再還流を行うことによって、熱拡散をさらに高めることができる。

【0118】以上示した構成は、平面構造、良好な熱的結合および熱拡散という利点を有する。また、気泡生成の方法がインク吐出と同一方向であるので吐出の際の運動エネルギー損失が減少する。この構成の短所は、ノズル内にインクを自己注入できないことであり、最初は加圧してインクを注入しなければならない。一度インクが注入されると、インク滴108が吐出された後、インクは気泡の収縮によって熱作用室488内に引き込まれる。また、ヒータ120を支持するカンチレバー形態の部分は、気泡116が消滅する際の衝撃に耐えるために十分な厚さを有していないなければならないという短所がある。

【0119】次に図16を参照すると、溝に埋め込まれた（trench implanted）ヒータ493を有するノズル構成が示される。本例では、ノズルキャビティ112が直円筒状に形成され、これはノズルバレル113およびその形成が任意であるエッチング形成された（optionally etched）ノズルチャネル114に連通する。環状の溝492がシリコン基板にエッチング形成され、SiO<sub>2</sub>

層がノズルキャビティ112近辺で成層される。環状のヒータ493が溝492の内面に成膜される。ヒータ493は、その作用によってインクの気化による気泡116を形成し、この気泡は吐出方向を横断する方向でキャビティ112を横切って成長する。本構成の利点のうちには、良好な熱的結合や自己注入構造がある。また、短所の1つとして熱拡散が劣ることを挙げることができ。これは、インクの大部分が気泡生成面から600μmの基板130を介して隔てられているためインクの流動によって生じるインク冷却が効率的に行われないからである。また、ノズルの長さは被覆層142を形成する極めて厚いCVDガラス層によって定まるため、適切なノズル長さを定めることは困難である。さらに、気泡が横断する方向に生成するため、吐出に最適な運動力学的関係を得ることができない。加えて、ヒータ493の長さは、ノズルの円周分に、あるいはフォールトトレランス構成を用いた場合には上記円周の半分に制限されるので、ヒータ493の抵抗値を大きくすることは困難である。

【0120】図17は、上述した逆ノズル構造に図16の環状溝構成を用いた場合を示す。ここで、環状溝492はその中に拡散形成されたヒータ493とともにノズル先端486の方向に延在する。サーマルディフューザ491も上述したと同様に設けられる。本構成の利点は、熱的結合、熱拡散の容易性、自己充填および製造の容易性において見い出される。短所としては、気泡の生成方向がインク滴吐出方向を横断する方向であることや、ヒータ493の長さをいろいろ変えることが容易ではないこと等を挙げができる。また、シリコン基板130へ伝導する熱の割合が高くなるため無駄に費やされる熱が多くなることがある。

【0121】図18は、エルボーヒータを用いた構成を示す。本例では、円筒状のノズル通路がノズル先端111とバレル113との間に形成される。熱的成長によって得られるSiO<sub>2</sub>層494はバレル113側へ入り込んで延在する。さらに、エルボー状に延伸するヒータ495は、上記層494およびヒータ495の上面に形成される電気接点（不図示）に成膜される。さらにまた、CVD SiO<sub>2</sub>よりなる被覆層142が、上記接点、ヒータおよびノズルバレル113側へ延在する層の上に設けられる。本構成の利点は、自己充填およびヒータ495の基板130に対する熱的絶縁にある。また、短所としては、熱拡散が劣ること、被覆層142の厚さを変化させなければならないノズル長さの調整が困難であること、気泡の生成方向が吐出方向に横断する方向であること、ヒータ495がアモルファスCVDガラスの層によって、インク106から隔てられているためインクとの熱的結合が良好でないこと、ヒータの長さを変化させることが困難であること、および製造が複雑になること（後述される）等がある。

【0122】図19は、上記構成と同様にして形成されるエルボー接触ヒータ495を用いた逆構造ノズルを示す。本構成の利点は、インク貯留室を介した熱拡散、自己充填およびヒータ495が基板130から熱的に絶縁されていることに見い出すことができる。また、短所としては、気泡の生成方向が吐出方向に対して横断方向であること、ヒータ495とインク106との熱的結合がアモルファスCVDガラスを介しているため良好に行われないこと、およびヒータの長さが制限されること等を挙げることができる。

【0123】図20は、図15に示した構成と同様のノズル構成を示す。しかしながら、ノズル先端486に対するノズル開口484の相対的なサイズは、図15の構成とは異なっており、これにより、ノズルにおけるインク充填のための毛管作用およびメニスカス107の形成を改善することができる。すなわち、図15に示す構成の短所の1つは、ノズル開口484とノズル先端486とが等しい径を有していることにある。ノズル先端486の直径は、要求液体サイズのような設計基準の数に応じて変化するものである。

【0124】図20に示されるように、ノズルにインクを満たしメニスカス107を形成するため、インク106は開口484を通って流れ先端486で停止しなければならない。これら開口および先端が等しいサイズである場合には、一般に、インクの充填圧力に応じてメニスカスが開口484に形成されるか、先端486からのインク垂れを生じる。これらの状態は、どちらも望ましいものではない。特に望ましい形態は、開口484がノズルのインク充填を可能とするに十分な径を有し、先端486がそれとは異なり、メニスカス107の形成に供するより小さな径を有することである。従って、ノズルは開口484における“気泡圧力”より大きく、先端486における“気泡圧力”より小さな圧力を用いてインクが充填される。図20に示す構成は、上記開口および先端の好適な構造を示し、ここでは開口484の直径が先端486のそれよりも50%程大きい。また、この構成によれば、大きなリフィル速度を維持しながら液体のサイズを正確に制御することもできる。

【0125】ZBJチップ100の動作は、以下の図21(A)～(D)、図22(A)～(D)に示される新規な液体吐出機構を用いることにより、従来のバブルジェットヘッドのそれとは異なっている。

【0126】図21(A)には、ZBJプリントヘッド100の1つのノズル110が、ヒータ120がオフであるその静止した状態で示される。ノズル110内のインク106はメニスカス107を形成する。図21(B)では、ヒータ120が駆動されてその周囲の基板130および熱層132を加熱し、これにより、ノズル110内のインク106が加熱される。その結果、インク106が部分的に蒸発して微小気泡116を形成す

る。図21(C)に示されるように、蒸発したインクは加熱されるので、これら微小気泡は膨張して合体し大きな気泡116となる。図21(D)では、膨張する気泡116の圧力がインク106をノズル先端111から高速で押し出す。

【0127】図22(A)では、ヒータ120はその駆動が停止され、これにより、気泡116は縮小し形成された液体108からインクを引っ張る。図22(B)では、液体108はノズル110内のインク106と分離され、また、縮小する気泡116はメニスカス107をノズル110の後方に向かって引っ張る。図22(C)に示されるように、インクの表面張力によってノズル110には、下部にある貯留室からインクがリフィルされる。この際、リフィルのインク速度によってインクは過剰充填される。最後に、図22(D)では、インク106のメニスカスが振動した後、最終的に最初に示した静止状態に戻る。この振動が減衰する時間が、最大ドット周波数を定める1つの要因である。

【0128】図23に示されるように、ヒータ120が駆動されると、矢印で示されるようにそれによる熱の一部はインク106へ伝わり、残りはノズルの周囲の部材に伝わる。

【0129】図24はインクのスーパーヒートを示し、これによれば、スーパーヒートされたインクの薄い層109がノズルキャビティ112内のバッシベーション層144に隣接して形成される。

【0130】ヒータ120の駆動が停止した後、余分な熱は速やかに除去されなければならない。ヒータ120が発熱する $200\mu\text{sec}$ 以内にインク温度が $100^\circ\text{C}$ を越えると、インク106は実質的に水であるため、インク残りを生ぜず気泡が形成される。仮に、このような状態にならないとすると、ヒータ120とインク106との間に蒸気による断熱層が存在することになり、インク滴が正確に吐出されないことになる。

【0131】余分な熱は、別々の3つの経路を介して除去される。第1に、熱はインクを介して除去される。この際、インクはわずかに温度上昇する。しかしながら、インクの熱伝導性は低いので、この経路によって除去される熱量は少ない。

【0132】ノズル110の壁は、基板130のシリコンにより形成され、このシリコンは高い熱伝導性を有するので、この壁を介した熱拡散は大きな速度で行われる。しかしながら、気泡116の全ての部分がノズル110のこの側壁に接しているわけではない。

【0133】さらに、余分な熱はヒータ120を介して除去される。液体が吐出されるときインク蒸気がヒータ120に接してはならないので、ヒータ120を介した熱拡散は重要である。ヒータ120の周囲の部材の大部分は低い熱伝導性のガラスであるので、熱分路140がこの中に設けられ、余分な熱を基板130に分流する。

熱分路を設けないで、余分な熱の除去がほぼ $200\mu s$ で終了するならば、このような熱分路140を設ける必要はない。図25は、上述した気泡116が冷却する際の熱の流れを示すものである。

【0134】図26もまた、余分な熱の除去経路を示すものであり、ここでは、熱はヒータ120からの主な熱導管としての基板130を通って流れる。この熱の一部はインク106に戻り、最終的には次の液体108の吐出の際にこれとともに放出される。残りの熱は、基板130を通ってアルミのヒートシンク(51, 52: 図4参照)に伝わる。

#### 【0135】インクチャネル

図28および図29に示されるように、ZBJプリントヘッド200は、例えば、それぞれ異なるプローブ溶液に対応したインクチャネル211, 212, 213および214を有する。これらチャネル211~214は、アルミ押出し体として形成され、ZBJチップ100の背面に対してフィルタ作用および封止を行う。

【0136】いくつかの適用例では、図28に示すインクチャネル211~214が適切なインク流を生じさせるには不十分な場合がある。このような場合には、図29に示すような押出し体形状を用いることができ、これによりインク流の量を増すことができる。図28に示されるように、チャネル押出し体210とZBJチップ100との間には、ボア径 $10\mu m$ のアブソリュート膜フィルタ205が設けられ、これにより、インク汚濁からヘッドを保護することができる。膜フィルタ205が圧縮性を有していれば、このフィルタはガスケットとしても機能し、4色インクがそれぞれ異なる色と混合するのを防止できる。ヘッド組立体200の両端部は、好ましくは、封止され、これにより、気体の侵入を防止できる。以上のような構成に対して、製造上維持することが要求されるチップ100とチャンネル押し出し体210の位置合わせ精度は $\pm 50\mu m$ 程度である。

【0137】このように二次元プローブ・アレイを製造する際に利用されるインクジェット・ヘッドは、前述のZBJヘッドの構造を、その原型として、吐出する液を、水性インクに代えて、プローブ溶液として、設計することができる。すなわち、ZBJヘッドの構成は、一体型に形成されたヘッドチップのZ方向の一方の側にインクの入り口があり、他方の側にノズルが配置されているために、インク流路と吐出の方向がリニアであり、直交することはない。従って、ZBJヘッドを多數の溶液リザーバーとそれに対応したノズルを有する形態にしても、溶液リザーバーとノズルの数に対応した数の流路を形成することは比較的容易となる。結果として、そのようにして製作されたZBJヘッドは多數のプローブ溶液を吐出する必要のある本発明にとって好適である。

【0138】図30は、本発明に利用される、二次元アレイ状にノズルを配置するインクジェット・ヘッドの一

例を示す概略図である。このようなインクジェット・ヘッドは前述したZBJヘッドの製造方法を適宜選択して応用することによって製作可能である。図30に示すように、この液体吐出装置では、二次元アレイ状にノズルと、それに対応して、溶液リザーバーとが一体型として組み込まれている。場合によっては、インクジェット・ヘッドは一次元アレイにより構成されても構わないし、あるいは、一体型ではなく、例えば上下を張り合わせたもの、または、一次元状のインクジェットヘッドを複数並べてひとつの二次元アレイ状にノズルを配置するインクジェット・ヘッドとしてもよい。

【0139】一度に一個のノズルから吐出されるプローブ溶液の量は、プローブ溶液の粘度、プローブ溶液と固相基板の親和性、プローブと固相基板との反応性などの様々な要素を考慮の上で、形成されるアレイのドットサイズや形状に応じて、適宜選択されるものである。プローブ溶液は水性溶媒を用いることが一般的であり、本発明の方法においては、インクジェット・ヘッドの各ノズルから吐出されるプローブ溶液の液体は、一般的に、その液量を $0.1\text{ピコリットル}$ から $100\text{ピコリットル}$ の範囲に選択し、その液量に合わせてノズル径などを設計・調整することが好ましい。

【0140】また、プローブ・アレイ形成用の固相基板上に吐出されるプローブ溶液の各液体は、塗布される形状は、本来円形であるが、この微細な円形ドット複数個を連結して、矩形状の塗布面とすることもできる。このプローブ溶液が塗布されるアレイ単位(ドット)の占める面積は、 $0.01$ (例えば $0.1\mu m \times 0.1\mu m$ ) $\mu m^2$ から $40000$ (例えば $200\mu m \times 200\mu m$ ) $\mu m^2$ が一般的であるが、これは、アレイ自体の大きさ、アレイ・マトリクスの密度により決まる。

【0141】溶液リザーバーのサイズ、容量も、ノズルから一度に吐出するプローブ溶液の量、また、作製を予定するアレイ枚数によって適宜選択されるものであり、一概に決めることができない。なお、インクジェット・ヘッドをシリコン基板などの固相基板を加工して、一体型に形成する際には、ノズル径、それから一度に吐出するプローブ溶液の量は自ずから一定の範囲となり、図6の例のようにノズルの開口部に対向する基板の表面に形成したサイズで十分な場合もある。一方、一度にノズルから吐出するプローブ溶液の量が比較的多く、また、製造する必要なアレイ枚数が多い場合には、プローブ溶液を溶液リザーバーに追加することにより、全アレイ枚数を製造する際に必要となる溶液量を貯う方法が考えられる。それとは別に、基板一方の表面に配置する溶液リザーバーに付設させ、さらに增量用の溶液収納部を具备する構造としても良い。その際、プローブ溶液の追加は、增量用の溶液収納部を介して行われ、必要に応じて溶液収納部の形状自体は、プローブ溶液の供給が容易に行えるものにしておくことができる。

【0142】上記溶液収納部は必要に応じて、ノズル・アレイに対応したアレイ形状に一体型に形成され液体吐出装置に重ね合わせた構造とすることができる。但し、溶液収納部を所望の大容量とする際、ノズル・アレイ、溶液リザーバーの密度などにより、そのままの密度ではかかる大容量を配置する空間を確保できない場合には、より大容量の溶液収納部と溶液リザーバーとを流路で結合する構成とすることもできる。

【0143】なお、液体吐出装置の形態に関しては、二次元アレイ状に一体形成されたものが望ましいが、一次元アレイ状の液体吐出装置を複数組み合わせて、集積体に構成して、二次元アレイ状とした液体吐出装置を用いてもよい。

【0144】また、用いるインクジェットの方式については、ここでは、サーマル・ジェット方式を採用する構成を例に挙げて、詳細な説明を行ってきたが、アレイの密度によっては、また、吐出すべき液体の液量によっては、ピエゾ・ジェット方式を用いて、同様に二次元アレイ状の構成とすることも可能である。

【0145】このアレイに用いられるプローブ毎に、対をなす溶液リザーバーとノズルを対応させてアレイ状に配置する。従って、対をなす溶液リザーバーとノズルの数は、特に限定されるものではなく、必要とされるアレイのプローブ種に応じて選択されるものである。なお、ドットの径、ドット数、その塗布密度、あるいは、アレイ形状には、液体吐出装置の製造方法により自ずから制限はあるものの、装置を構成する、対をなす溶液リザーバーとノズルの総数は、基本的にはプローブ種により決定され、場合によっては、100000個以上となる場合もある。

【0146】本発明の方法において、一般に、基板上に二次元アレイ状に配置するプローブは、大きな意味における種類は同じ種類とする。すなわち、本発明の方法においては、各プローブは溶液として、液体吐出装置から吐出できる限り、そのプローブ自体の種類は特に重要な要素ではない。一方、基板上に溶液として、吐出し、塗布した後、基板上に固定できるものに本発明の方法は適用される。この要件を満たすプローブとして、例えば、DNA、RNA、cDNA（コンプリメンタリーDN A）、PNA、オリゴヌクレオチド、ポリヌクレオチド、その他の核酸、オリゴペプチド、ポリペプチド、タンパク質、酵素、酵素に対する基質、抗体、抗体に対するエピトープ、抗原、ホルモン、ホルモンレセプター、リガンド、リガンド・レセプター、オリゴ糖、ポリ糖をその一例として挙げることができる。

【0147】これらプローブは固相基板に結合可能な構造を有するものとし、プローブ溶液を吐出し、塗布した後、かかる結合可能な構造を利用して固相基板に結合させることができが望ましい。この固相基板へ結合可能な構造は、例えば、アミノ基、メルカプト基、カルボキシル

基、水酸基、酸ハライド化物（-COX）、ハライド化物、アジリシン、マレイミド、スクシミド、イソチオシアネート、スルフォニルクロライド（-SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>）、アルデヒド（-CHO）、ヒドラジン、ヨウ化アセトアミドなどの有機官能基をフローブ分子に予め導入する処理を施すことで形成することができる。その場合、一方、基板表面には、前記の各種有機官能基と反応して共有結合を形成する構造、有機官能基を導入する処理を予め行っておくことが必要となる。

【0148】2) 液体吐出装置を用いる実施形態例  
次に、プローブ溶液の液体を固相基板上に吐出してプローブ溶液のドット状の塗布領域の形成に用いるノズルが二次元アレイ状に配列されたサーマルジェット方式による液体吐出装置について説明する。

【0149】（プローブ溶液吐出用液体吐出装置の構造）

（実施態様例1）図31に本発明によるサーマルジェット方式による半導体チップを基板として用いた液体吐出装置の一例の模式図を示す。なお、図31は液体吐出装置に組み込む各液体吐出部を構成するノズル、流路等が作り込まれた半導体チップの表側の面の模式図である。後に詳しく説明するが、本例では該チップを複数個用いて1つの液体吐出装置を構成する。なお、本発明はこのようなチップを単独で用いて液体吐出装置を構成してもよい。

【0150】また、液体吐出装置の機能の大部分は該チップの構成に依存する。なお、基板としては、Siなどからなる半導体チップの他に、ガラスからなる板状のチップを好適に用いることができる。

【0151】図32は図31においてのノズル近傍部の拡大図、すなわち図31中、丸印で囲んだ部分の拡大図である。図31及32において、1は半導体基板としてのシリコン基板、2はTaN、TaSiN、TaAl等から成る液体吐出エネルギー発生素子としてのヒータ素子、3はアルミニウム等からなる第一の配線、4はアルミニウム等からなる第二の配線、5は液体吐出装置と外部との電気的接觸をとるためのパッド、6はその開口部から液体を吐出するノズル、7は流路、8は基板裏面から基板表面に液体を供給する供給口である。供給口は後述するが、シリコンの異方性エッチングにより作成するが、その際、基板1の裏面では、9（点線部）で示したような、大きさに広がっている。また、該供給口は液体のリザーバーを兼ねている。

【0152】図31で白抜き矢印で示した方向は、後に詳しく説明するが、液体吐出装置が移動する方向であり、以後、主走査方向と記述する。

【0153】チップは図31に示したように、横方向に、隣接ノズル間隔が1.27mm（20dipi相当）に配列された8個のノズルからなる1組のノズル群が5列、254μm（100dipi相当）間隔で互いにオフ

セットされて配置されている。

【0154】なお、この「オフセット」とは、ノズル列を構成する各ノズルの位置に隣接するノズル列間でズレを生じさせた配置をいう。例えば、図31において横方向に伸びる各ノズル列の左側から第1番目のノズルを例にとると、上方から数えて第2列の第1番目のノズルは、その上側にある第1列の第1番目のノズルに対して左側に所定間隔のズレをもって配置されている。更に、第3例～第5例の各列の第1番目のノズルも順次左側に同様の所定間隔のズレをもって配置されている。そして、同一列内の隣接するノズルの間隔は一定であるので、各列の第2番目～第8番目のノズルについても同様に所定のズレをもって配置されている。図31の例におけるオフセット配置によれば、主走査方向で重なり合うノズルはなく、各ノズル列から吐出されたプローブ溶液により固相基板上に形成されるスポットの図31の横方向に対応する方向での密度を効果的に上げることが可能となる（例えば、図42の縦方向に●で示された第1列目のスポット参照）。

【0155】また、隣接するノズル群の間隔（図31では上下方向の間隔）は1.27mm（20dpi相当）に設定されている。

【0156】前記一組のノズル群に含まれる8個のヒータは、1組の、第一の配線および第二の配線によって接続されている。チップの長辺方向の長さは約12mm、短辺方向の長さは約7mmである。1つのチップでのノズル数は40個である。

【0157】ヒータ素子は図31に示されたように、その両端を第一および第二の配線と接続されている。

【0158】図33は、図32のA-A'線での断面図を示す。図34は、図32のB-B'線での断面図を示す。図35は、半導体チップの裏面の模式図を示す（図31に示された半導体チップの裏面に相当）。

【0159】図33及び図34において、図31及び図32で用いたものと同一番号のものは同一の物を示す。また、10は絶縁膜、11は保護膜、12はノズル材、13はTa等から成る耐キャビテーション膜である。

【0160】絶縁膜10は、シリコン基板を熱酸化して作成される熱酸化膜、CVDにより作成される、酸化膜、窒化膜、等いずれの膜でもよい。保護膜11は、絶縁すべき配線間の絶縁性を保持し、また、液体からヒータ素子及び配線等とを保護する機能を有するもので、そのような目的に必要とされる部分に少なくとも設けられる。この保護膜は、CVDにより作成される、酸化膜、窒化膜、等いずれの膜でもよい。ノズル6、流路7を構成しているノズル材12は、ガラスなどから形成でき、その基板上の流路等の形成は、あらかじめノズルおよび流路を有したノズル材を半導体基板に貼り付けても、フォトリソグラフィー技術を用いた半導体プロセスを用いて半導体基板上に直接形成しても良い。

【0161】特に、半導体チップがより大きな面積で作製される必要がある場合、前記ノズルおよび流路を有したノズル材を半導体基板に貼り付ける方法ではチップの作製が困難となるため、フォトリソグラフィー技術を用いた製法が望まれる。

【0162】供給口8はTMAH溶液を用いたシリコンの異方性エッチングにより作製され、図33に示したように、基板表面に対して、54.7度の角度で開口する。該供給口の形状は図36に示したように四角錐台の形状になる。基板表面での供給口の幅を図33に示したように100μmと設定し、またシリコン基板の1の厚さを625μmとした場合、供給口の裏面での幅は約1mmとなる。

【0163】供給口8の位置は、フォトリソグラフィー技術によって、例えば、ヒーター素子2に対して決められる。前記したようにノズルもフォトリソグラフィーによって作成した場合、ノズルと液体リザーバーの相対的な位置関係を非常に精密に規定することができ、例えば、供給口からの液体の供給方向とノズルからの液体の吐出方向を同一とするなどの構成として、流路7の液体流動方向の長さを非常に短い距離に設計できる。その結果、気泡が流路内に溜まってしまうという問題を抑制することができる。

【0164】従来のプリンティング用のインクジェットヘッドでは基板裏面に設けられたインクタンクからヒータ部へインクを導くことが、供給口の主目的であるが、前記したようにプローブ・アレイ製造用液体吐出装置では、液体の吐出量の総量が少ないため該供給口を基板に一体型に形成した液体リザーバーとして用いることが可能である。

【0165】前記寸法の供給口では、体積は約0.23μlであり、本例では吐出量は24p1であるが、この体積は約9600枚のプローブ・アレイを作製できる量に相当する。

【0166】チップを裏面から見た場合、供給口は図35に示した形状になる。液体は基板裏面から図34に示したように、供給口8から基板表面に導かれ、流路7を通ってノズル6まで導かれる。

【0167】ヒータ素子の両端に電圧が印可されると、ヒータ近傍の液体が過熱され膜発泡（膜沸騰）を起こし、液体は図37に示したように吐出する。ノズルから吐出される液体の量は24p1とした。

【0168】安定に液体を吐出させるためには、安定に膜発泡を起こすことが必須である。安定な膜発泡を起こすためには、ヒータに0.1ないし5μsの電圧パルスが印可されることが望ましい。

【0169】また、プローブ・アレイに含まれる各プローブの量を精密にコントロールするためには、ノズルから吐出される液体量が安定である、特開平4-10940号公報、特開平4-10941号公報及び特開平4-

10942号公報に記載されているような、ヒーターにより加熱されることで発生した気泡が外気と連通する方式が好ましい。

【0170】図38に本発明による液体吐出装置の模式図を示す。図38において21は液体吐出装置、22は図31ないし図37で説明した半導体チップ、23はノズルである。図38中チップ22は、論点を明確にするためノズル23のみを示している。本例では、半導体チップ22を25個用いて液体吐出装置を作製した場合にに関して説明する。半導体チップ22は、5行5列に配置され、1チップで40個のノズルを有しているため、1つの液体吐出装置では、1000個のノズルを有することが分かる。

【0171】図39に、液体吐出装置の構造をより詳細に示す。液体吐出装置はアルミナ、樹脂等からなる、図39中25に示したように、窓枠状に穴のあけられた基板24に、チップ22を貼り付けて構成される。各チップのパッドはフレキシブル配線基板（不図示）により電気的に液体吐出装置外部と接続されている。プローブ溶液は、供給口8に注入される。

【0172】（実施態様例2）図40に、液体吐出装置の他の例を示す。図40で26はチップ22の供給口8と対応する位置に穴27の空けられた、アルミナ、樹脂等からなる基板である。本例では、基板26に空けられた穴27も、第二のリザーバーとして働き、リザーバーの容積は供給口の容積と該第二のリザーバーの容積を足したものになる。第二のリザーバーの容積は、基板26の厚みや、穴27の大きさを変化させることで自由に変更することができる。

【0173】また、穴を空けるだけでなく、穴にチューブを接続しこれによって液体を供給しても良い。

【0174】（プローブ・アレイ製造装置の構造）図41に、液体吐出装置を用いた、プローブ・アレイ製造装置の構造の模式図を示す。図41中、22は液体吐出装置、31は液体吐出装置部の移動を略平行に案内するシャフト、32はプローブ・アレイが固定されるステージ、33はプローブ・アレイとなるガラス基板である。液体吐出装置は図41中X方向を移動し、ステージはY方向を移動し、液体吐出装置はステージに対して相対的に2次元状に移動できる。

【0175】図41では複数のプローブ・アレイとなるガラス基板を固定し、プローブを塗布する場合の構造を示したが、1枚の大きなプローブ・アレイとなるガラス基板上にプローブ・アレイを製造し、その後、該ガラス基板を切断してプローブ・アレイを得ても良い。

【0176】（サーマルジェット方式による液体吐出装置を用いたプローブ溶液の塗布法）次にプローブ・アレイ製造法に関して説明する。

【0177】なお、チップの複数を用いてノズル開口を二次元アレイ状に配列した液体吐出装置を用いた場合に

おけるノズル群の配置やその制御に関する態様としては以下のものを挙げることができる。

【0178】a) チップを複数組み合わせて構成された各ノズルの開口を二次元アレイ状に配列し、各チップにおけるノズルをm行n列の二次元アレイ状に配列し、同一の列に属するn個のノズルに対応するヒータ素子が、共通の、第一および第二の配線に接続されている構成。

【0179】b) チップを複数組み合わせて構成された各ノズルの開口を二次元アレイ状に配列し、各チップにおけるノズルをm行n列の二次元アレイ状に配列し、同一の列に属するm個のノズルに対応するヒータ素子が、共通の、第一および第二の配線に接続されたヒータ群を構成し、各ヒーター群が、所望のタイミングで順次駆動される構成。

【0180】c) チップを複数組み合わせて構成された各ノズルの開口を二次元アレイ状に配列し、各チップにおけるノズルをm行n列の二次元アレイ状に配列し、m個のノズルから構成される第X列目（ $1 \leq X \leq n$ ）のノズル群は、隣接するノズル群とオフセットをもって配置されている構成。

【0181】d) チップを複数組み合わせて構成された各ノズルの開口を二次元アレイ状に配列し、各チップにおけるノズルをm行n列の二次元アレイ状に配列し、m個のノズルから構成され、隣接するノズル間隔が距離Yで配置されている第X列目（ $1 \leq X \leq n$ ）のノズル群は、隣接するノズル群とオフセットをもって配置され、該オフセットの距離は $Y/n$ である構成。

【0182】e) チップを複数組み合わせて構成された各ノズルの開口を二次元アレイ状に配列し、各チップにおけるノズルをm行n列の二次元アレイ状に配列し、m個のノズルから構成される第X列目（ $1 \leq X \leq n$ ）のノズル群は、隣接するノズル群と距離Zをもって配置され、第X番目のノズル群から吐出が行われた後、液体吐出装置が距離Z移動したタイミングで、隣接した列のノズル群から吐出を行う構成。

【0183】更に、本発明の液体吐出装置におけるノズルからに液体の吐出のタイミング及びパターンをコントロールすることにより、前記プローブ溶液を、用いる液体吐出装置のノズル密度より高い密度で前記固相基板上に吐出することができる。

【0184】以下に図面を参照してプローブ・アレイの製造方法の一例を説明する。図42にサーマルジェット方式による液体吐出装置を用いたプローブ溶液の塗布法を説明するための模式図を示す。図42中41ないし42は半導体チップ、33はプローブ・アレイである。図42では、プローブ・アレイの表面を表向きとして描いているので、チップのノズルの配置及び、主走査方向は、図38で示した物とは左右が逆になる。

【0185】図42中41は、図38中「1」で示したチップであり、42は図38中「2」で示したチップで

ある。チップの構成は図1に示したように、それぞれが8つのノズルから構成されたノズル群が互いに隣接するノズル群とオフセットされて配置されている。1つのノズル群内のヒータは前記したように1組の共通する第一及び第二のアルミ配線に接続されているため、これらの配線に接続されている1組のパッド間に電圧パルスを印可することにより、液体の吐出を同一ノズル群を構成するノズルにおいて同時に起こすことができる。すなわち、電圧パルスの印加の際に、液体の吐出は8つのノズルで同時に起こる。

【0186】図38ないし図42で、チップに隣接して表示されている1、2、3、4、5の数字はノズル群の番号を示すために表示された物であり、A、B、C、D、E、F、G、Hは、各ノズル群を構成する個々のノズルを区別するために表示された物である。

【0187】まず初めに、第一のノズル群によって、図42中、1A、1B、1C、1D、1E、1F、1G、1Hで示された8つのプローブが形成される。次に、液体吐出装置が主走査方向に1.27mm(20dpi相当)移動したタイミングで第二のノズル群から吐出を行い、図42中、2A、2B、2C、2D、2E、2F、2G、2Hで示された8つのプローブを、プローブ・アレイ上で1列に並ぶように配列する。引き続き同様な操作で、第3ないし第5のノズル群から順次吐出を行い、プローブ・アレイ33の、第1列のプローブ群、40個が(図42中黒丸で示す)が配置される。

【0188】この時、隣接したプローブの中心—中心間の距離は254μm(100dpi相当)である。

【0189】つまり、第一のチップから吐出される40種類の液体は、プローブ・アレイ中の第一列のプローブ群を形成する。この様子を図42中43で模式的に示した。(40プローブ中、1Aないし5Aの5プローブのみ示してある。)次に、同様な操作で第二のチップから液体の吐出を行い、プローブ・アレイの第二列(図12中白丸で示した)のプローブを配置した。

【0190】この際、第一のチップから作製される、第一列のプローブ群と、第二のチップから作製される、第二列のプローブ群との中心—中心間の距離は254μm(100dpi相当)となるように、駆動タイミングを調節した。

【0191】第一のチップの場合と同様に、第二のチップから吐出される40種類の液体は、プローブ・アレイ中の第二列のプローブ群を形成する。この様子を図42中44で模式的に示した。(40プローブ中、1Cないし5Cの5プローブのみ示してある。)更に、同様な操作により第3ないし第25のチップから液体の吐出を行い、プローブ・アレイを作製した。(図42中、点線で囲まれたプローブ)以上説明したように、図38に示した液体吐出装置から、100dpiの40行、25列のプローブ・アレイを作製できる。

【0192】同様な構成により、より多くのプローブ数を必要とするプローブ・アレイの作製も可能であることが上記説明により容易に理解できる。

【0193】液体吐出装置を構成するチップとして、シリコンを用いる場合に関してこれまで説明してきたが、上記したように、本発明ではヒータとヒータに接続された配線からなる簡単な構造であるため、シリコン基板を用いる必要はなく、ガラス基板等、より安価な基板を用いて同様の液体吐出装置の作製ができる。

【0194】上記の例では、40個のノズルを有す半導体チップを5行5列に配置して液体吐出装置を作成する場合について述べたが、ノズル数や、配置の配列は実施例に示した構成に限られること無く、自由に選ぶことができる。

【0195】上記の例で説明した、半導体チップを用い、1行25列のような一次元配列の液体吐出装置を作製した場合、主走査のみでプローブ・アレイが作成できるため、プローブ・アレイ製造装置の構造は、図41で示した構造より、より簡単な構造をとることができる。

【0196】また、複数のチップを用いて液体吐出装置を作製する方法に関して説明してきたが、チップの構造が簡単であり、チップサイズをより大きくしても、高い歩留まりが得られるため、より多くのノズルを備えたチップを作製することも可能であり、たとえば1000個のノズルを持つチップを作製することも可能である。

【0197】このチップを用いて1000個のプローブを持つプローブ・アレイを作製する場合は、複数のチップをアライメントして液体吐出装置の部材と張り合わせるという作業が不必要になり、より構造の簡単な液体吐出装置が作製できる。

【0198】また、これまでには、液体吐出装置のノズル密度よりも高い密度でプローブ・アレイのプローブを配列する方法に関して説明したが、液体吐出装置のノズル密度と、プローブ・アレイのプローブ密度は同一でもよい。この場合、ノズルの配列は図43に示したようにオフセットを持たない構成になる。また、この製造法では1枚のプローブ・アレイを製造するにあたって、液体吐出装置を走査する必要がなくなる(サーマルジェット方式による液体吐出ユニットを用いたプローブ溶液の他の塗布法)。

【0199】次にプローブ・アレイの他の調製法について説明する。

【0200】これまでには、互いに隣接したノズル群がオフセットされて配置されている構成のチップを用いた時のプローブ溶液の塗布法に関して説明してきたが、ここではノズルが直交座標上に配置されている場合のプローブ溶液の塗布法に関して説明する。

【0201】図44に示す様な構成の液体吐出装置を用いて、ノズル密度よりも高い密度のプローブ・アレイを作製する方法に関して以下説明を行う。

【0202】今ノズル密度が20dpi、すなわち隣接するノズル間隔が1.27mmの場合を考える。このチップを使い100dpiの密度のプローブ・アレイの作成する。

【0203】図44は、20dpiのチップで100dpiのプローブ・アレイを作製する方法を説明する図である。

【0204】20dpiのノズルピッチに対して、プローブ・アレイのプローブ間隔は100dpiであるため、一回の描画動作ではプローブの配置は不可能である。

【0205】そこで、図43に示したような、8行5列のノズル配列を有したチップを用いる場合、合計8回の描画操作を繰り返すことでプローブ・アレイを形成するようしている。1回の描画動作は液体吐出装置を図中の矢印方向（主走査方向）にスキャンして、5列に並んだノズルがそれぞれ所定の位置を通過（100dpi相当）した時ヒータを駆動して横方向に100dpiで並ぶようにプローブ列を形成する。

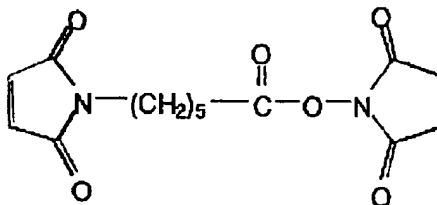
【0206】●で示すプローブは、第一回目のスキャンで吐出するプローブを表しており、第一回目のスキャンによりプローブ・アレイの（下側から）一行目のプローブが形成される。

【0207】次には図示のようヘッドを副走査方向にシフト量1.016mmだけずらし、1スキャン目と同様に描画動作を行う。このようにして1回のスキャンで5プローブづつ、縦方向に液体噴射ヘッドの位置をずらしながら、描画動作を繰り返すことで100dpiで配列した縦8プローブが完成する。

【0208】ここでは、ノズル間隔1.27mm(20dpi)で8行



【0214】のアミノシランカップリング剤（KBM-603：化合物I 信越化学工業株式会社製）を1%の濃度で含む水溶液を室温下、1時間攪拌し、メトキシ基部分を加水分解させた。次に、上記基板を洗浄後速やかに前記シランカップリング剤水溶液に浸し、室温下、1時間浸漬した。その後、流水（超純水）洗浄し、窒素ガ



化合物II

【0217】のN-(6-マレイミドカプロキシ)スクシミド（EMCS；化合物II）の0.3%溶液（エタノール：ジメチルスルホキシド=1:1）に基板を室温下、2時間浸漬し、EMCSをアミノシランカップリング剤のアミノ基に反応させた。反応終了後、エタノール：ジメチルスルホキシド=1:1で1回、エタノール

5列のノズル配列を持つチップで、プローブ間隔0.254mm(100dpi)の8行5列のプローブ・アレイを作製する方法を説明したが、ノズル数や、配置の配列はこれに限られることはなく、同様な操作で所望のプローブ数のプローブ・アレイが作製可能である。

【0209】また、ここで説明したようなプローブの配列方法を実施する場合、各々のノズルから吐出するプローブの吐出タイミングを所望のタイミングにする必要があるため、各々のノズルに対応するヒータは各々独立に制御できる構造となっている。具体的には、接続される配線の形態は、その一端が共通配線に、他端が、それぞれのヒータ毎に独立に配線が引き出された構造となる。

【0210】

【実施例】以下に実施例を挙げて、本発明をより具体的に説明する。なお、ここに示す実施例は、本発明の最良の実施の形態の一例ではあるものの、本発明は、これら実施例により限定されるものではない。

【0211】（参考例）

A. 固相基板の調製

25.4mm×25.4mm×0.5mmの溶融石英基板を1%の超音波洗浄専用洗剤GP-III（プランソン）中で20分間超音波洗浄した後、水道水で超音波洗浄、流水洗浄を適宜行った。次に、80°Cの1N NaCl中に20分間浸漬し、流水（水道水）洗浄、超純水超音波洗浄、流水（超純水）洗浄した。

【0212】減圧蒸留して精製した、下記式（I）：

【0213】

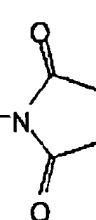
【化1】

スを吹きつけて乾燥させ、次いで、120°Cのオーブン中で1時間加熱定着させた。

【0215】冷却後、下記式（II）：

【0216】

【化2】



で3回洗浄し、窒素ガスを吹きつけて乾燥させた。

【0218】B. プローブの調製

5'-ATGAACCGAGGCCATC-3' ① (配列番号: 1)

3'-TACTTGCGCTCCGGGTAG-5' ② (配列番号: 2)

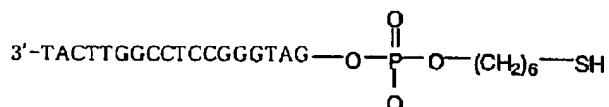
上記する①の塩基配列に相補的な塩基配列である②の塩基配列を有し、かつ、5'末端にリンカーを介して上記

基板表面に最終的に精製したマレイミド基と反応結合可能なメルカプト基(SH基:スルフィドリル基ともいいう)を有するオリゴヌクレオチド(化合物III)ベックス株式会社)を本実施例の検証に用いるプローブに利用し

た。下記式(III):

【0219】

【化3】



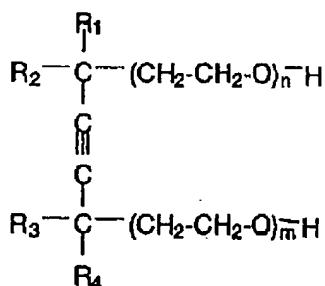
化合物III

【0220】のメルカプト基を導入したオリゴヌクレオチド(化合物III)を、溶媒、すなわち、グリセリン7.5wt%、尿素7.5wt%、チオジグリコール

7.5wt%、一般式(IV):

【0221】

【化4】



一般式IV

【0222】で示されるアセチレンアルコール(例えば、商品名:アセチレノールEH 川研ファインケミカル株式会社)1wt%を含む水溶液に、吸光度が1.0になるように溶解させてオリゴヌクレオチド溶液を得た。

【0223】C. 多種類プローブの調製

5' -ATGAACCGGAGGCCATC-3' ③

3' -TACTTGGCCTCCGGGTAG-5' ④

5' -GATGGGN<sup>1</sup>N<sup>2</sup>TCN<sup>3</sup>N<sup>4</sup>GTTCAT-3'

⑤は④のアンダーラインで示した位置の塩基を、N<sup>1</sup>、N<sup>2</sup>、N<sup>3</sup>、N<sup>4</sup>で表したものである。これらN<sup>1</sup>、N<sup>2</sup>、N<sup>3</sup>、N<sup>4</sup>が、それぞれATGCの塩基の何れかに置換し、かつ、上記Bのプローブの調製と同様に5'末端にメルカプト基を結合した計256種のオリゴヌクレオチド・プローブを合成した。

【0224】(実施例1)

プローブ溶液吐出用ZBJヘッド・ブロックの製作

特開平06-040037号公報に記述する方法(シリコン基板厚さは1mm)により、図6の形状を有しノズルを100dpiのピッチで、縦、横、各々50個の二次元マトリクス配列状に形成したZBJヘッドを製作した。すなわち、ノズルが形成されている面積は12.7mm×12.7mmであり、ノズルの総数は2500個となる。この場合、ノズル先端の開口111の開口径は

③は上記Bにおける①の塩基配列と同一であるが、実際には、発癌関連遺伝子p53のヌクレオチドの変異頻度が高い、二つのアミノ酸をコードする計4個の塩基部分(アンダーラインで示した)を含む18ヌクレオチドの領域である。③の塩基配列に完全に相補的な塩基配列が④であり(すなわち上記Bの②の配列と同一)、③のアンダーラインで示した塩基に対応する部分をアンダーラインで示している。

⑥(配列番号:3)

50μmである。このノズルは、通常のインクを吐出する際、その吐出量が24p1となるように設計されている。また、元来の用途はノズルへのインクの流路である、インク流路113、114は、この実施例では、プローブ溶液リザーバーとして使用している。なお、この溶液リザーバー114の内径は約200μmで、深さは約800μmである。すなわちリザーバー114の内容量は約0.25μlと計算される。ノズルから一度に吐出されるプローブ量は24p1であり、この0.25μlは、およそ10000枚のアレイを製作する量に相当する。

【0225】(実施例2)

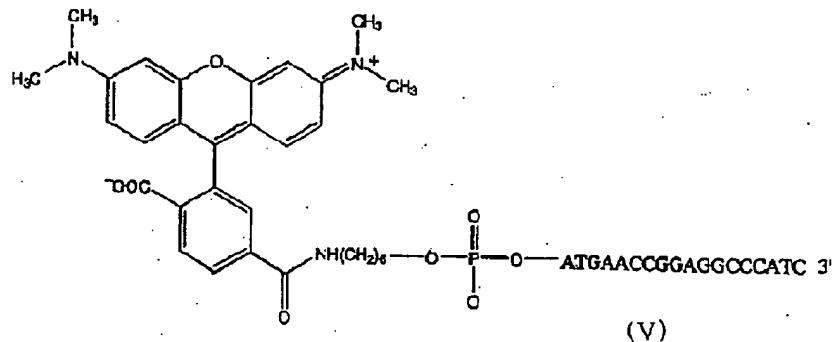
ZBJヘッドを用いたDNAアレイの製造

参考例のBで調製したオリゴヌクレオチド溶液を、実施例1で作製したZBJヘッドの正方形状の16×16=

256の溶液リザーバーにマイクロディスペンサーを用いて供給した。なお、最終的なDNA溶液の充填を行う前に、作製したZBJヘッドに対して、溶媒と馴染ませる目的で、各溶液リザーバー、ノズルは予め上記組成の溶媒による洗浄、ならびに必要に応じてオリゴヌクレオチド溶液で洗浄を行い、真空吸引による液体の除去を適宜繰り返した。

【0226】その後、上記のマレイミド基を導入する処理を施した基板上にオリゴヌクレオチド溶液を吐出した。実施例1において作製したZBJヘッドの設計仕様は、吐出される液体1滴当たりの液量は24pLであり、この吐出条件では、基板上に塗布される液体1滴の占めるドットの直径は、用いる溶液の粘度によって、70~100μmの範囲となる。一方、当然のことながら、吐出のパターン、ドット密度などは製作したヘッドのノズル配列と同様である。

【0227】また、上記組成の溶媒は保湿性が高く、溶液リザーバー内における乾燥、濃縮、ならびに、基板上に塗布したオリゴヌクレオチド溶液の液体が、次工程において、基板表面との反応による固定をなす前に、乾燥・固化を起こすことを防ぐことができる。



【0228】この式（III）のオリゴヌクレオチド（化合物III）溶液を二次元アレイ状に塗布した基板を、湿度100%の保湿チヤンバー内に室温下で1時間保持し、オリゴヌクレオチドのメルカプト基と基板上のマレイミド基との反応を行わせた。取り出した後、未反応のオリゴヌクレオチドを除去するため、基板を流水（超純水）中で約30秒洗浄した。

【0229】次いで、上記オリゴヌクレオチドを固定するドットを二次元アレイ状に形成した基板について、ドット以外の表面にブロッキング処理を施すため、50mMリン酸緩衝液（pH=7.0、1M NaClを含む）にBSA（牛血清アルブミンシグマアルドリッヂャパン）を2%の濃度で溶解したブロッキング用溶液に1時間浸漬した後、前記50mMリン酸緩衝液で適宜洗浄し、この50mMリン酸緩衝液中で保存した。

【0230】（実施例3）ハイブリダイゼーション反応によるDNAアレイのドット形状評価  
モデル標的DNAとして、式（V）：

【0231】

【化5】

ガラスで覆って、蛍光標識からの蛍光を観察した。この観察に使用した蛍光顕微鏡は、ECLIPSE E800（株式会社ニコン）に20倍対物レンズ（プランアボクロマート）と蛍光フィルタ（Y-2E/C）をセットしたものである。また、蛍光顕微鏡で観測される画像は、イメージインテンシファイナー付きCCDカメラ（C2400-87浜松ホトニクス株式会社）と画像処理装置（Argus50 浜松ホトニクス株式会社）を用いて、採り込みを行った。

【0235】収録された画像に基づき、基板上に二次元アレイ状に形成した、化合物Vを固定したドット全てについて、蛍光が観察された。なお、その蛍光強度の平均値は、上記の測定装置の光強度指標で1750であった。また、その蛍光を発する各領域から、ドットの直径の平均値を算出したところ、約100μmであった。

【0236】（実施例4）参考例のCで作成した256種のオリゴヌクレオチド・プローブのそれぞれの溶液を参考例のAと同様にして調製し、実施例2と同様の方法

【0232】のDNA分子、すなわち、参考例のBに示す①の配列を有し、蛍光標識としてテトラメチルローダミンを5'末端に結合した化合物V（ベックス株式会社より購入）を用いて、実施例2の調製された二次元アレイ上のプローブとのハイブリダイゼーション反応を行った。

【0233】このハイブリダイゼーション反応は、実施例2で製造したDNAアレイと、化合物Vを5nMの濃度で含むリン酸緩衝液（10mMリン酸緩衝液pH=7.0、50mMのNaClを含む）2mLとを用い、ハイブリパック中で行った。基板をモデル標的DNA溶液とともにハイブリパック中に封じ、恒温槽内で70°Cまで加熱し、その後、50°Cまで冷却し、その状態で10時間放置した。

【0234】次に、基板をハイブリパックから取り出し、未反応の標的DNAを除去する目的で、ハイブリダイゼーション用の緩衝液で洗浄する。洗浄後、緩衝液で覆われた状態でスライドグラス上に基板を置き、カバー

によりガラス基板上に吐出し、反応結合することにより、256種のDNAプローブからなる二次元状に配列されたDNAプローブ・アレイを製造した。

【0237】(実施例5)

ハイブリダイゼーションによる標的DNAの選別特性の評価

実施例4で製造した256種のDNAプローブ・アレイ

5' -ATGAACCGGAGGCCATC-3' ③

5' -ATGAACCGGAGGCCATC-3' ④(配列番号: 4) C→G

5' -ATGAACCGGAGGCCATC-3' ⑤(配列番号: 5) C→G, G→C

5' -ATGAACCGAAGGCCATC-3' ⑥(配列番号: 6) C→G, G→C, G→A

上述のように③はp53遺伝子の正常配列に対して完全に相補的であり、④、⑤、⑥はそれに対して、塩基配列中に下線を付した塩基への置き換えが起こっている変異体のモデルである。

【0239】この③、④、⑤、⑥の4種の標的DNAについて、それぞれ個別に実施例3と全く同様な方法によりハイブリダイゼーションを行ったところ、実施例4で製造したDNAアレイの各ドットのうち、それぞれの標的DNAに完全に相補的塩基配列を有するプローブのドットからのみ蛍光が観察され、他のドットからは蛍光は観察されなかった。それぞれ、蛍光が観察されたドットにおいて、観測される蛍光強度は、標的DNA③においては1830、標的DNA④においては1270、標的DNA⑤においては1520、標的DNA⑥においては1940であった。

【0240】若干のバラツキはあるものの、標的DNA③における1830は、上記実施例3における平均値1750と統計誤差内で一致しており、その他の3種についても、概ね、その蛍光強度の差異は、有意なものとは言えない範囲である。従って、本発明の製造方法に従って、アレイ状の液体吐出装置を用いて、並列的にプローブ溶液を基板上に塗布して製造したDNAアレイは、標的DNAの定量的な検出に十分に使用できる程度に均一性と再現性を有するプローブ量の固定がなされていることがわかる。

【0241】(実施例6)先に説明した実施形態2の構造を有する液体吐出装置を有するプローブ・アレイの製造装置を用意した。

【0242】次に、参考例のBで調製したオリゴヌクレオチド溶液を、液体吐出装置の液体リザーバーにマイクロディスペンサーを用いて供給した。なお、最終的なオリゴヌクレオチド溶液の充填を行う前に、作製した液体吐出装置に対して、溶媒と馴染ませる目的で、各液体リザーバー、ノズルは予め上記組成の溶媒による洗浄、ならびに必要に応じてオリゴヌクレオチド溶液で洗浄を行い、真空吸引による液体の除去を適宜繰り返した。

【0243】その後、参考例のAで調製したマレイミド基を導入する処理を施した基板上にオリゴヌクレオチド

を用いて、実施例3と同様な方法でハイブリダイゼーション反応を行い、目的とする塩基配列を有する標的DNAの選別特性を検証した。

【0238】モデル標的DNAとして、以下の塩基配列を有し、かつ、実施例3と同様に蛍光標識としてテトラメチルローダミンを5'末端に結合した4種のDNAを合成した。

溶液を吐出した。上記の液体吐出装置の設計仕様は、吐出される液体1滴当たりの液量は24p1であり、この吐出条件では、基板上に塗布される液体1滴の占めるドットの直径は、用いる溶液の粘度によって、70~100μmの範囲となる。

【0244】また、上記組成の溶媒は保湿性が高く、液体リザーバー内における乾燥、濃縮、ならびに、基板上に塗布したオリゴヌクレオチド溶液の液体が、次工程において、基板表面との反応による固定をなす前に、乾燥・固化を起こすことができる。

【0245】この式(III)のオリゴヌクレオチド(化合物III)溶液を二次元アレイ状に塗布した基板を、湿度100%の保湿チャンバー内に室温下で1時間保持し、オリゴヌクレオチドのメルカプト基と基板上のマレイミド基との反応を行わせた。取り出した後、未反応のオリゴヌクレオチドを除去するため、基板を流水(超純水)中で約30秒洗浄した。

【0246】次いで、上記オリゴヌクレオチドを固定するドットを二次元アレイ状に形成した基板について、ドット以外の表面にブロッキング処理を施すため、50mMリン酸緩衝液(pH=7.0、1MNaClを含む)にBSA(牛血清アルブミンシグマアルドリッヂジャパン)を2%の濃度で溶解したブロッキング用溶液に1時間浸漬した後、前記50mMリン酸緩衝液で適宜洗浄し、この50mMリン酸緩衝液中で保存した。

【0247】(ハイブリダイゼーション反応によるDNAアレイのドット形状評価)モデル標的DNAとして、先に挙げた式(V)のDNA分子、すなわち、参考例のBに示す①の配列を有し、蛍光標識としてテトラメチルローダミンを5'に結合した化合物V(ベックス株式会社より購入)を用いて、製造された二次元アレイ上のプローブとのハイブリダイゼーション反応を行った。

【0248】このハイブリダイゼーション反応は、調製したDNAアレイと、化合物Vを5nMの濃度で含むリン酸緩衝液(10mMリン酸緩衝液pH=7.0、50mMのNaClを含む)2mLとを用い、ハイブリパック中で行った。基板をモデル標的DNA溶液とともにハイブリパック中に封じ、恒温槽内で70°Cまで加熱し、

その後、50°Cまで冷却し、その状態で10時間放置した。

【0249】次に、基板をハイブリパックから取り出し、未反応の標的DNAを除去する目的で、ハイブリダイゼーション用の緩衝液で洗浄する。洗浄後、緩衝液で覆われた状態でスライドグラス上に基板を置き、カバーガラスで覆って、蛍光標識からの蛍光を観察した。この観察に使用した蛍光顕微鏡は、ECLIPSE E800（株式会社ニコン）に20倍対物レンズ（プランアポクロマート）と蛍光フィルタ（Y-2E/C）をセットしたものである。また、蛍光顕微鏡で観測される画像は、イメージインテンシファイヤー付きCCDカメラ（C2400-87浜松ホトニクス株式会社）と画像処理装置（Argus50 浜松ホトニクス株式会社）を用いて、採り込みを行った。

【0250】収録された画像に基づき、基板上に二次元アレイ状に形成した、化合物Vを固定したドット全てについて、蛍光が観察された。なお、その蛍光強度の平均値は、上記の測定装置の光強度指標で1750であった。また、その蛍光を発する各領域から、ドットの直径の平均値を算出したところ、約100μmであった。

【0251】参考例のCで合成したオリゴヌクレオチド・プローブを、上記の構成の液体吐出装置を用いて、ガラス基板上に吐出し、反応結合することにより、256種のDNAプローブからなる二次元アレイ状のDNAプローブ・アレイを製造した。前記したように、ここで使用した液体吐出装置は1000個のノズルを有するが、ここではこれらのうち256個のノズルを用い液体の吐出を行った。

【0252】（ハイブリダイゼーションによる標的DNAの選別特性の評価）製造した256種のDNAプローブ・アレイを用いて、ハイブリダイゼーション反応を行い、目的とする塩基配列を有する標的DNAの選別特性を検証した。

【0253】モデル標的DNAとしては、実施例4で用いた蛍光標識としてテトラメチルロードミンを5'に結合した4種（③、⑥、⑦及び⑧の塩基配列をそれぞれ有する）を用いた。

【0254】上述のように③はp53遺伝子の正常配列に対して完全に相補的であり、⑥、⑦、⑧はそれに対して、塩基配列中に下線を付した塩基への置き換えが起こ

っている変異体のモデルである。

【0255】この③、⑥、⑦、⑧の4種の標的DNAについて、それぞれ個別にハイブリダイゼーションを行ったところ、調製したDNAアレイの各ドットのうち、それぞれの標的DNAに完全に相補的塩基配列を有するプローブのドットからのみ蛍光が観察され、他のドットからは蛍光は観察されなかった。蛍光が観察されたドットの蛍光強度に関しては、各標的DNAについて実施例5と同様の結果が得られた。

【0256】すなわち、若干のバラツキはあるものの、その蛍光強度の差異は、有意なものとは言えない範囲であった。従って、本発明の製造方法に従って、アレイ状の液体吐出装置を用いて、並列的にプローブ溶液を基板上に塗布して製造したDNAアレイは、標的DNAの定量的な検出に十分に使用できる程度に均一性と再現性を有するプローブ量の固定がなされていることがわかる。

【0257】

【発明の効果】本発明のプローブ・アレイの製造方法では、別途に合成、精製、確認されたプローブ複数種を、各プローブ溶液を収納する溶液リザーバーとそれに接続される溶液吐出用ノズルを、前記複数種のプローブに対応する個数備えてなる液体吐出装置あるいは液体吐出装置を用いて、各プローブ溶液を一定の液量で基板上にアレイ状に吐出、塗布することで、プローブ・アレイに製造するので、各プローブのドットに含まれるプローブ量の均一性が高く、また、複数枚の作製を行った際、その再現性も十分に高く保てるという利点を有する。

【0258】特に、アレイ状の液体吐出装置を用いた場合には、インクジェット・ヘッド自体を高密度に集積された溶液リザーバーとノズルを有する形状に構成でき、また、ノズルサイズの微細化と吐出液量をより微量とすることによって、高い密度にドットを並列的な吐出によって基板に効率良く付与することができる。

【0259】そして、本発明によれば、液体吐出装置あるいは液体吐出装置の有する単位チップの高密度のアレイ化を行うことで、固相基板上で二次元アレイを構成するプローブ種の一層の多層化と、それに付随するドットの高密度化、ならびに個々ドットの占有面積の低減を容易に達成できる。

【0260】

【配列表】

#### SEQUENCE LISTING

<110>;Canon INC.

<120>;A method of preparing a probe array and a device used therefor

<130>;4396102

<150>;JP 2000-284046

<151>;2000-09-19

<160>;6

<210>;1

<211>;18

```
<;21>;DNA
<;213>;Artificial Sequence
<;220>;
<;223>;Base Oligonucleotide for preparation of a probe
<;400>;1
atgaaccgga ggcccatc  18
<;210>;2
<;211>;18
<;212>;DNA
<;213>;Artificial Sequence
<;220>;
<;223>;Oligonucleotide probe for hybridization assay
<;400>;2
tacttggctt ccggtag
<;210>;3
<;211>;18
<;212>;DNA
<;213>;Artificial Sequence
<;220>;
<;223>;Oligonucleotide probe for hybridization assay. n=a,t,g or c.
<;400>;3
gatgggnntc nnngttcat  18
<;210>;4
<;211>;18
<;212>;DNA
<;213>;Artificial Sequence
<;220>;
<;223>;Oligonucleotide probe for hybridization assay.
<;400>;4
atgaacggga ggcccatc  18
<;210>;5
<;211>;18
<;212>;DNA
<;213>;Artificial Sequence
<;220>;
<;223>;Oligonucleotide probe for hybridization assay.
<;400>;5
atgaacgcga ggcccatc
<;210>;6
<;211>;18
<;212>;DNA
<;213>;Artificial Sequence
<;220>;
<;223>;Oligonucleotide probe for hybridization assay.
<;400>;6
atgaacgcga agcccatc
```

【図面の簡単な説明】

【図1】分離された2部品構造のバブルジェット・プリント・ヘッドの一例を示す斜視図である。

【図2】分離された2部品構造のバブルジェット・プリ

ント・ヘッドの一例を示す斜視図である。

【図3】一体形成されたZBJチップを示す斜視図である。

【図4】ZBJヘッドの第1の例を示す破断斜視図であ

る。

【図5】ZBJヘッドの第2の例を示す破断斜視図である。

【図6】図の(A), (B), (C)および(D)はZBJノズルを形成する際に、使用されるエッチング工程の一例を示す説明図である。

【図7】ZBJ基板内におけるヒータ要素の可能配列例を示す模式図である。

【図8】ZBJ基板内におけるヒータ要素の可能配列例を示す模式図である。

【図9】ZBJ基板内におけるヒータ要素の可能配列例を示す模式図である。

【図10】ZBJ基板内におけるヒータ要素のヒータ構造の他の例を示す模式図である。

【図11】ZBJヘッドのノズル形状の一例を示す断面図である。

【図12】ZBJヘッドのノズル形状の一例を示す断面図である。

【図13】ZBJヘッドのノズル形状の一例を示す断面図である。

【図14】ZBJヘッドのノズル形状の一例を示す断面図である。

【図15】ZBJヘッドのノズル形状の一例を示す断面図である。

【図16】ZBJヘッドのノズル形状の一例を示す断面図である。

【図17】ZBJヘッドのノズル形状の一例を示す断面図である。

【図18】ZBJヘッドのノズル形状の一例を示す断面図である。

【図19】ZBJヘッドのノズル形状の一例を示す断面図である。

【図20】ZBJヘッドのノズル形状の一例を示す断面図である。

【図21】図の(A)～(D)はZBJチップのノズルからインクが放出される様子を示す断面図である。

【図22】図の(A)～(D)はZBJチップのノズルからインクが放出される様子を示す平面図である。

【図23】ZBJチップ内のヒータ要素で発生する熱の伝わりを示す説明図である。

【図24】ZBJチップ内のヒータ要素で発生する熱の伝わりを示す説明図である。

【図25】ZBJチップ内のヒータ要素で発生する熱の伝わりを示す説明図である。

【図26】ZBJチップ内のヒータ要素で発生する熱の伝わりを示す説明図である。

【図27】ZBJチップ内のヒータ要素で発生する熱の伝わりを示す説明図である。

【図28】チップ、膜フィルタおよびインクチャネル押し出し体(extrusion)を含むZBJプリントヘッドの配

置を示す分解斜視図である。

【図29】インクチャネル押し出し体の他の構造を示す断面図である。

【図30】本発明に利用される二次元アレイ状のノズル配置を有する液体吐出装置の概略図を示す。

【図31】本発明によるサーマルジェット方式による液体吐出装置を構成する半導体チップの模式図である。

【図32】図31においてノズル近傍部の拡大図である。

【図33】図31のA-A'線での断面図である。

【図34】図31のB-B'線での断面図である。

【図35】サーマルジェット方式による液体吐出装置を構成する半導体チップの裏面の模式図(図1に示された半導体チップの裏面に相当)である。

【図36】サーマルジェット方式による液体吐出装置を構成する半導体チップの液体供給口(リザーバー)の形状を説明するための模式図である。

【図37】サーマルジェット方式による液体吐出装置での液体の吐出を説明するための模式図である。

【図38】液体吐出装置の模式図である。

【図39】液体吐出装置の模式図である。

【図40】液体吐出装置の他の実施例の模式図である。

【図41】プローブ・アレイ製造装置の構造の模式図である。

【図42】サーマルジェット方式による液体吐出装置を用いたプローブ溶液の塗布法の一例を説明するための模式図を示す。

【図43】液体吐出装置のノズル形成面の一例を示す図である。

【図44】サーマルジェット方式による液体吐出装置を用いたプローブ溶液の塗布法の他の一例を説明するための模式図を示す。

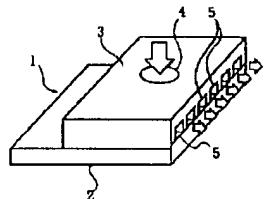
#### 【符号の説明】

- 1 基板
- 2 ヒータ素子
- 3 第1の配線
- 4 第2の配線
- 5 パッド
- 6 ノズル
- 7 流路
- 8 供給口(液体リザーバー)
- 9 供給口の最大外縁の輪郭
- 10 絶縁膜
- 11 保護膜
- 12 ノズル材
- 13 耐キャビテーション膜
- 100 ZBJチップ(バブルジェット・プリント・デバイス)
- 106 インク
- 108 インク滴

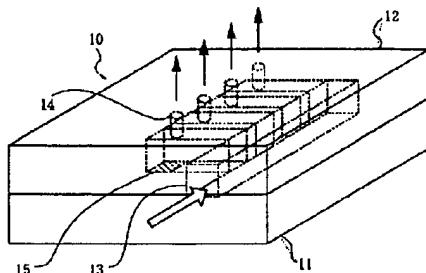
110 ノズル路 (ノズル)  
 113, 487 バレル  
 114, 489 ノズルチャネル (通路)  
 115, 488 热作用室 (热チャンバ)  
 120, 440 ヒータ (ヒータ手段)  
 121, 441 主ヒータ  
 122, 443 冗長ヒータ  
 130 基板

132 断熱層 (高動作温度部分)  
 140 热分路 (热伝導体)  
 160 ヒータドライバ  
 201, 202 電源バスバー  
 205 フィルタ (膜)  
 210 チャネル押出し体 (インク供給手段)  
 220 塗布対象 (被プリント媒体)

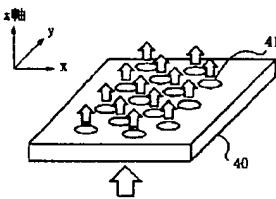
【図1】



【図2】

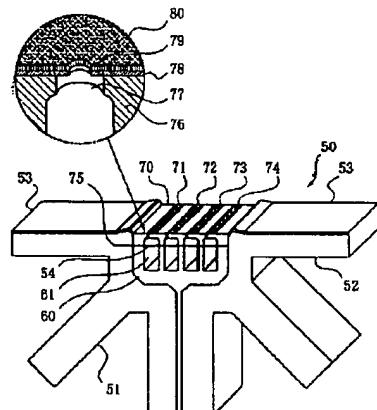


【図3】

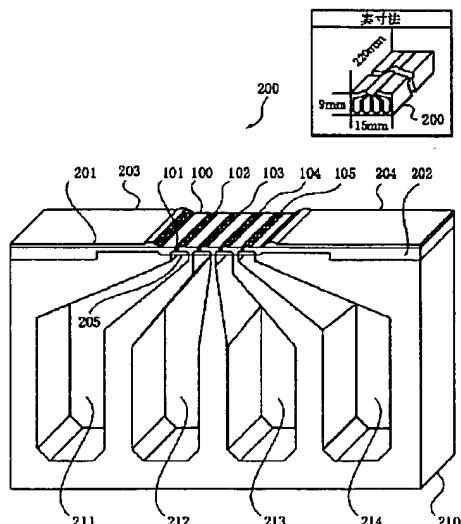


【図7】

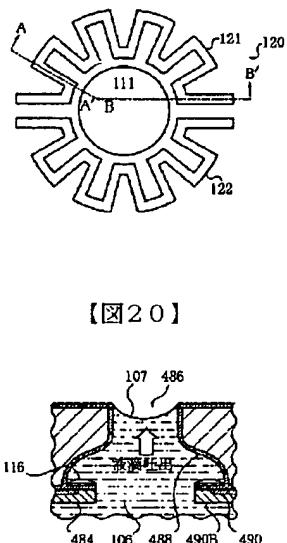
【図4】



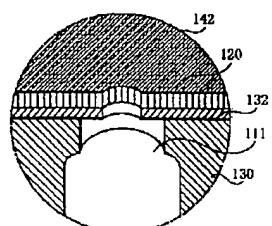
【図5】



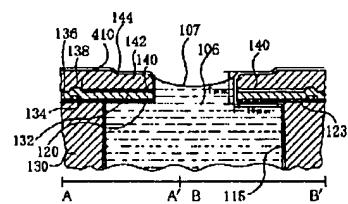
【図20】



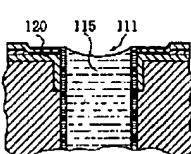
【図8】



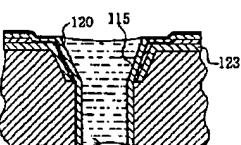
【図9】



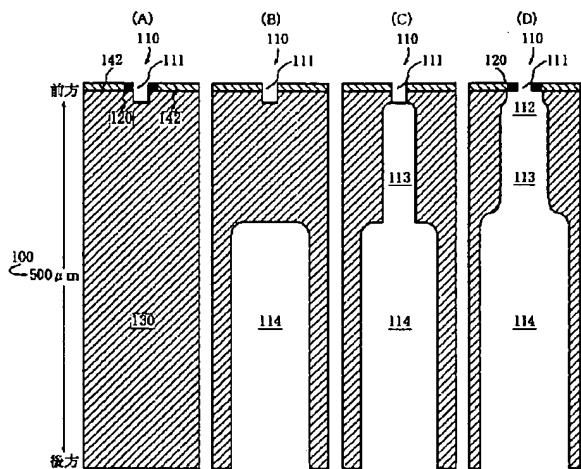
【図11】



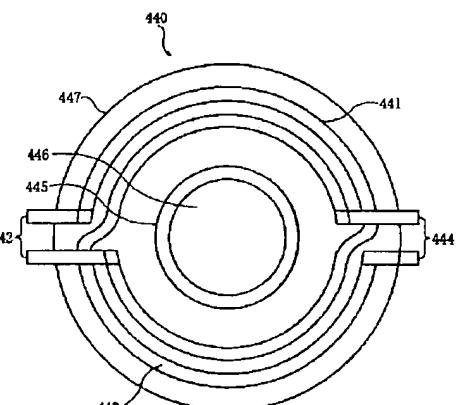
【図12】



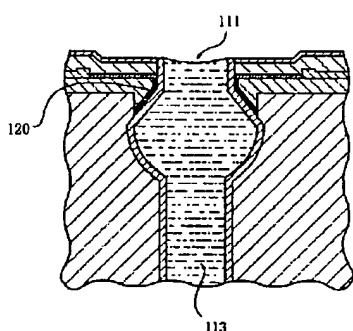
【図6】



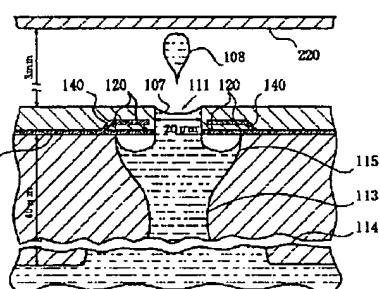
【四】



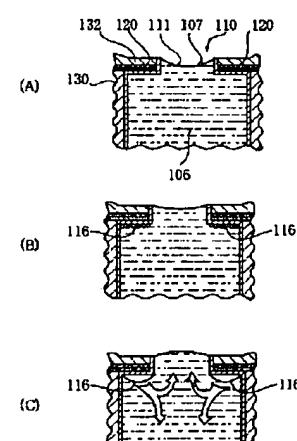
[図13]



[图14]



[图1.5]



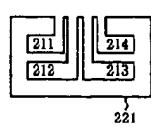
[图16]

A cross-sectional diagram of a composite structure. The top layer is labeled 220. Below it is a layer labeled 108. A wavy line labeled 489 follows. Layer 487 is above layer 107, which is above layer 486. A central vertical column contains labels 99, 132, 142, 491, 120, 106, 484, and 120. To the left of the central column, there is a label 100. A dimension line indicates a width of 0.4 mm between two points.

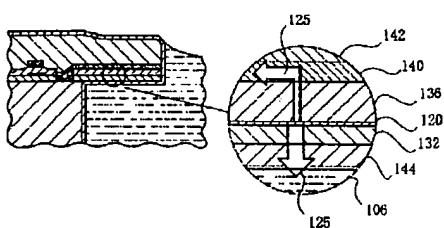
This geological cross-section diagram illustrates a stratified rock formation. The top layer is a thin, light-colored band labeled '108'. Below it is a thicker, darker layer labeled '220'. A central vertical column shows a series of horizontal layers with diagonal hatching. From top to bottom, these layers are labeled: '112' (top), '493', '111' (top), '107', '108' (bottom), '116' (top), '113', '114', '300' (top), '106' (bottom), and '105' (bottom). A small circular feature is shown near the top center, and a dashed line indicates a boundary or fault line on the left side.

[图26]

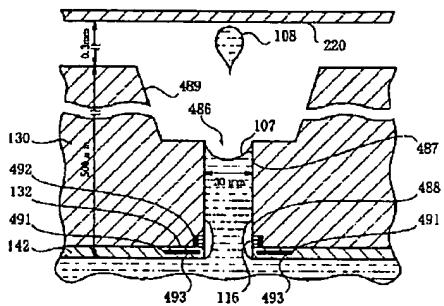
[図2.9]



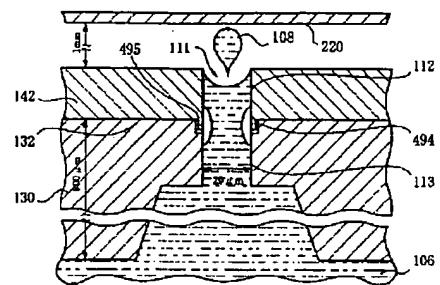
〔図23〕



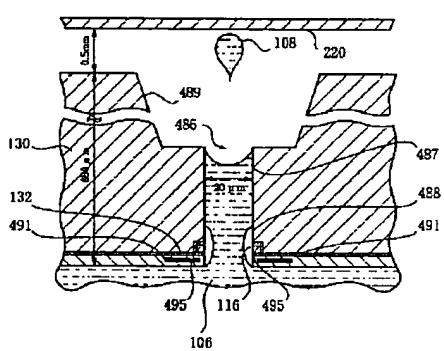
【図17】



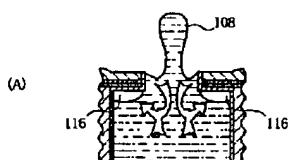
【図18】



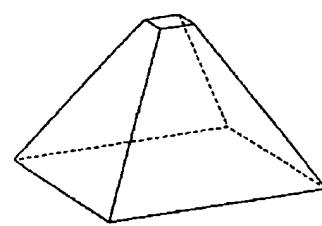
【図19】



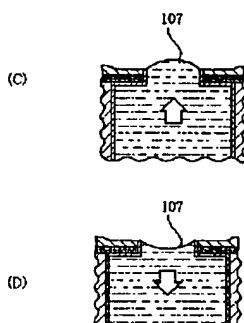
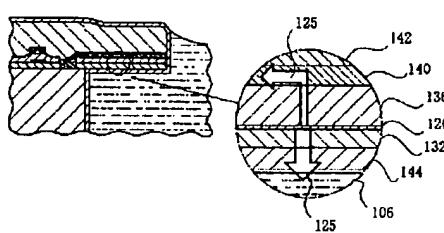
【図22】



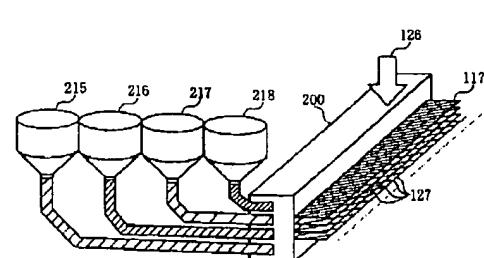
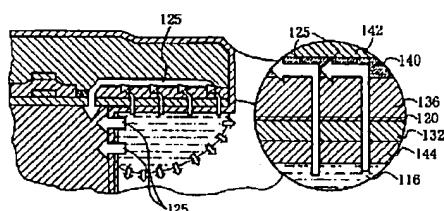
【図36】



【図24】



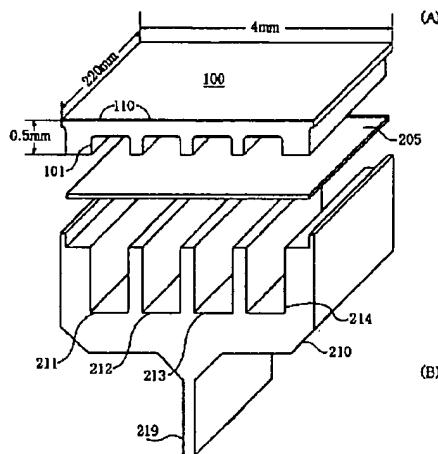
【図25】



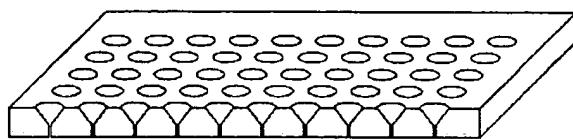
【図27】

(B1) 02-318232 (P2002-31.JL8

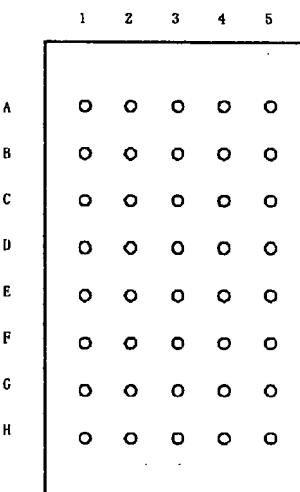
【図28】



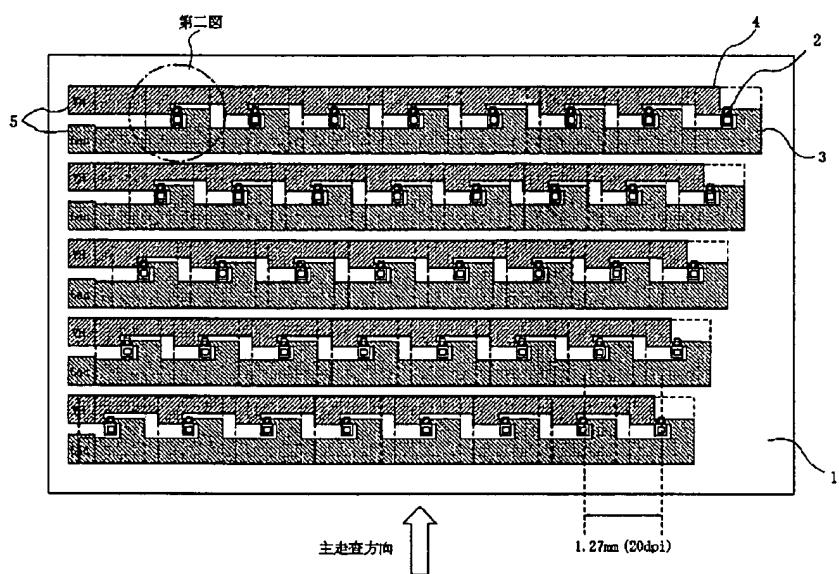
【図30】



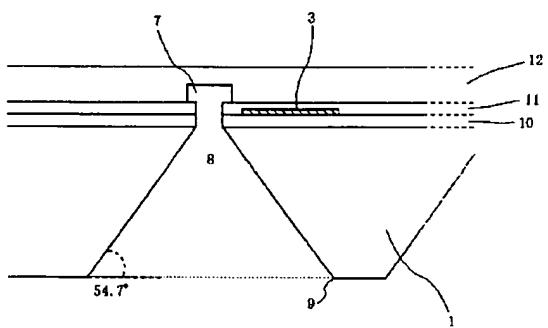
【図43】



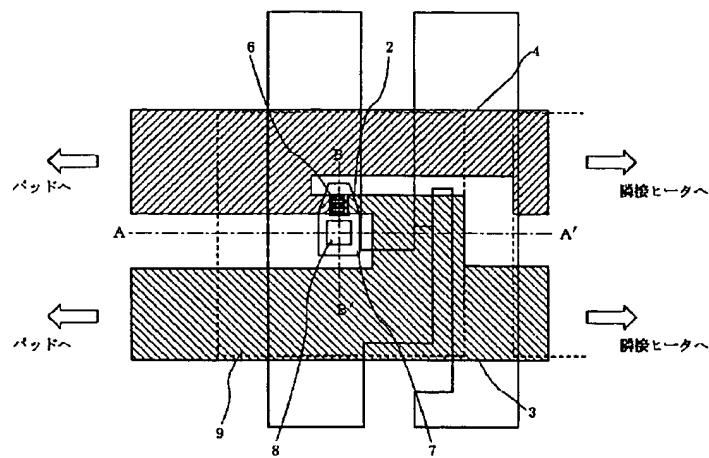
【図31】



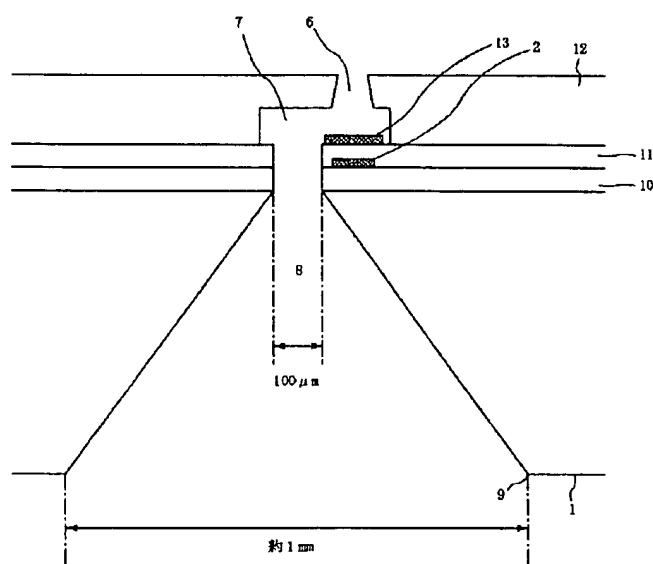
【図33】



【図32】

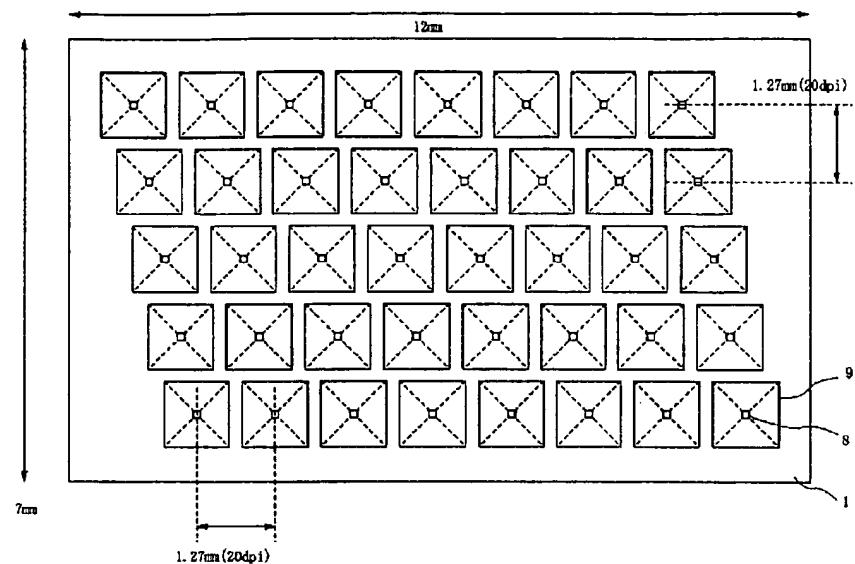


【図34】

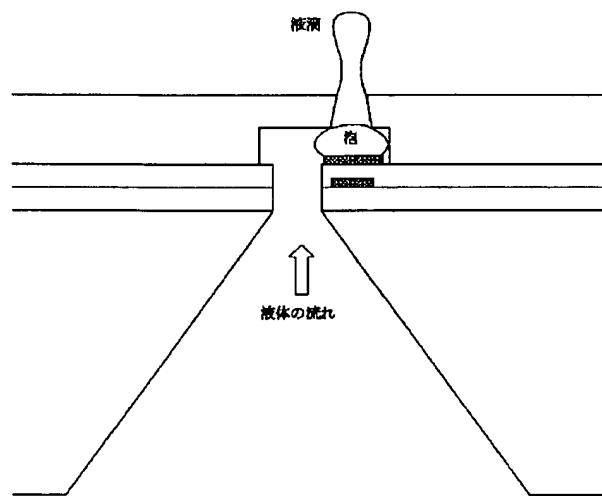


(B3) 102-318232 (P2002-31.JL8

【図35】

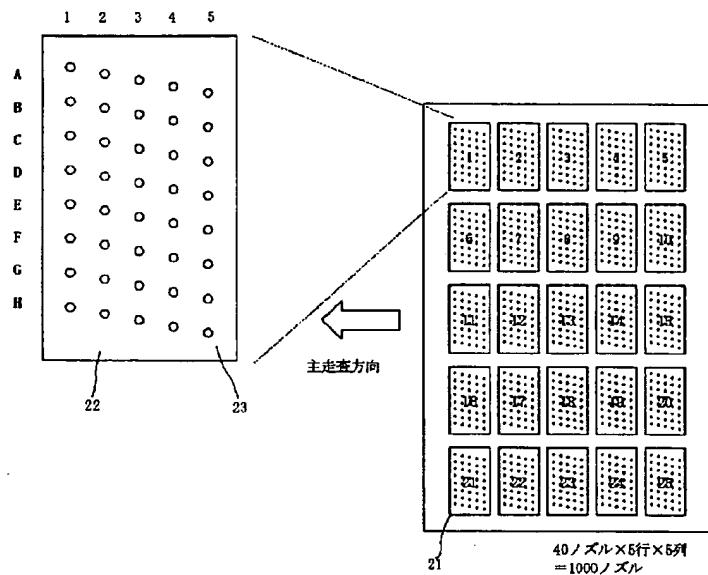


【図37】

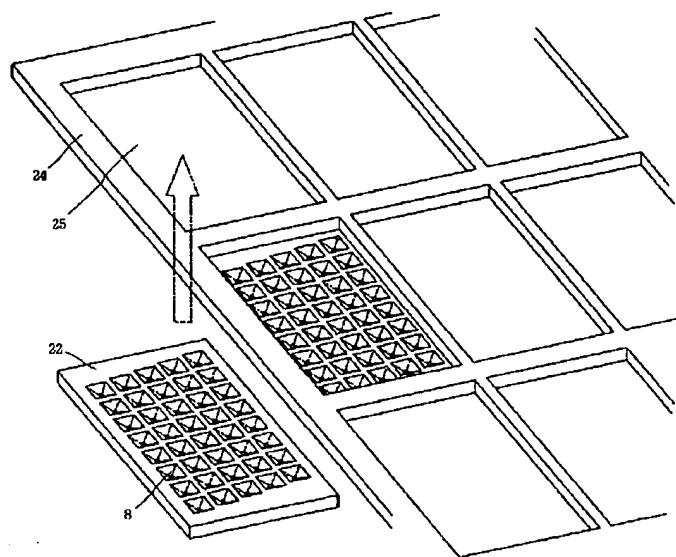


(24) 02-318232 (P2002-31JL8

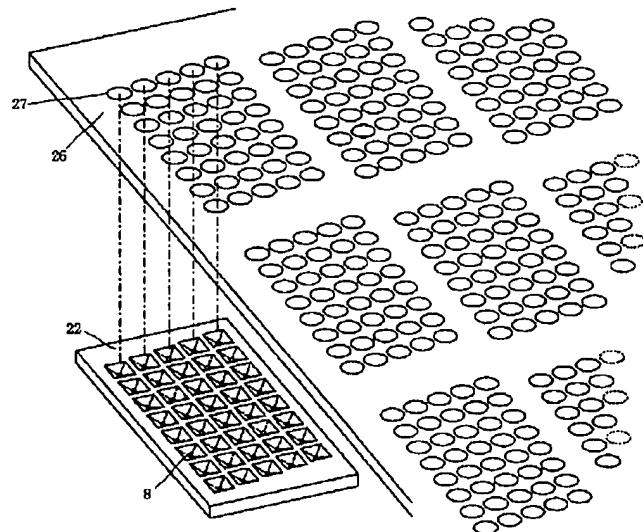
【図38】



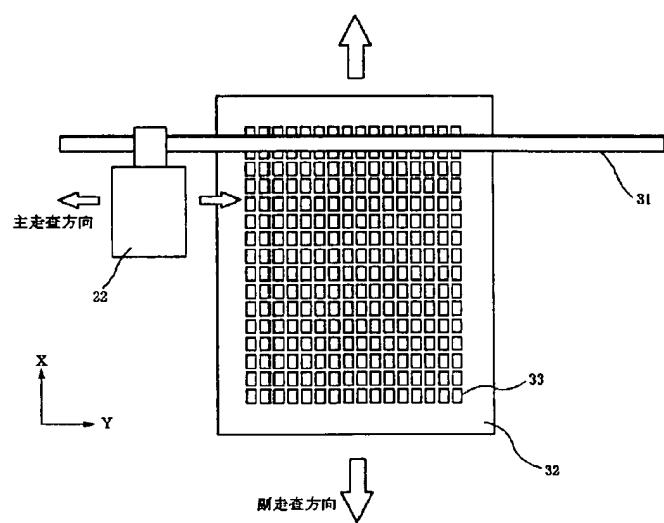
【図39】



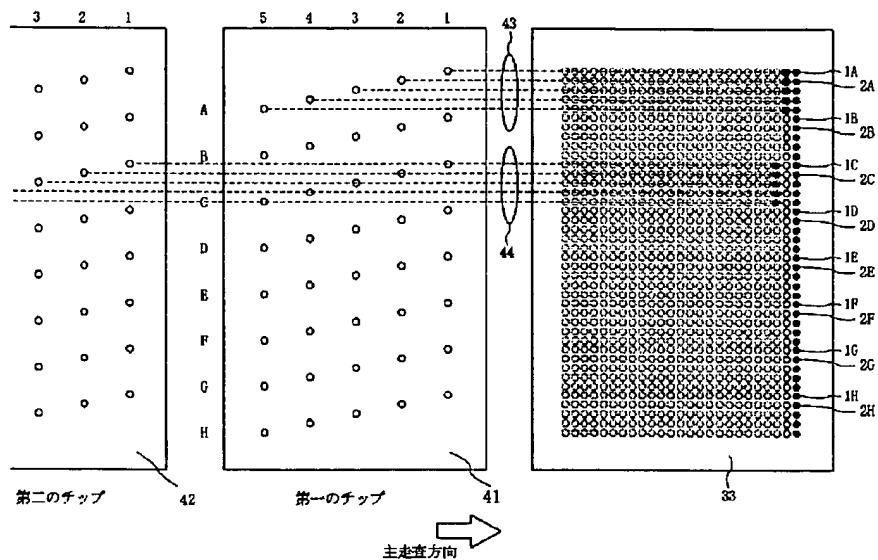
【図40】



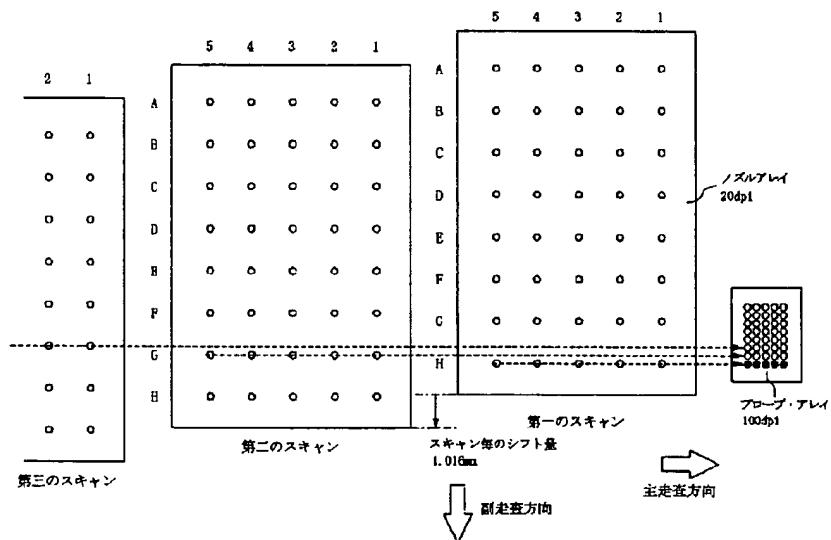
【図41】



【図42】



【図44】



フロントページの続き

(72)発明者 山本 伸子  
東京都大田区下丸子3丁目30番2号キヤノン株式会社内

(72)発明者 鈴木 智博  
東京都大田区下丸子3丁目30番2号キヤノン株式会社内

Fターム(参考) 4B024 AA11 AA19 CA09 HA14 HA19  
4B029 AA07 FA12